

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 332

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise LUNEAU-TOUZÉ

Née à Chambéry (Savoie) le 22 Novembre 1909

Externe des Hôpitaux de Paris

LA MALADIE
DE WERNER SCHÜLTZ
CHEZ L'ENFANT

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise LUNEAU-TOUZÉ

Née à Chambéry (Savoie) le 22 Novembre 1909

Externe des Hôpitaux de Paris

LA MALADIE
DE WERNER SCHÜLTZ
CHEZ L'ENFANT

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
HARVIER.....		VELTER	
LIAN			
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MON FILS

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de la clinique médicale des enfants
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR HENRI DARRÉ

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Médecin de l'Hôpital Pasteur

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a donné le sujet
de cette thèse ; il s'est acquis
toute notre reconnaissance par
ses bons soins et ses conseils
si dévoués.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE AUVRAY

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Dont le service et le foyer
furent toujours pour nous si
accueillants et si pleins d'ensei-
gnements.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'honneur

*Dont l'enseignement dispensé
si largement nous fit tant aimer
la médecine.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON.

M. LE PROFESSEUR GOSSET.

Externat

1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE AUVRAY

1930. M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ.

1931. M. LE DOCTEUR LOUIS RIBADEAU-DUMAS.

1932-1933. M. LE PROFESSEUR PAUL HARVIER.

1933-1934. M. LE DOCTEUR HENRI DARRÉ.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR CHARLES GIRODE

Chirurgien des Hôpitaux

MM. LES DOCTEURS

SCHULMANN (*in memoriam*), BOULIN, CARRIÉ,

DE BRUN

Médecins des Hôpitaux

MM. LES DOCTEURS

FERNET, MATHIEU, BITH

M^{lle} LE DOCTEUR PAULETTE LANDOWSKI

M. LE DOCTEUR PIERRE SOULIÉ

INTRODUCTION

Ayant observé un cas d'agranulocytose dans le service du Dr DARRÉ à l'Hôpital des Enfants-Malades, il nous paru intéressant de le signaler étant donné l'âge du sujet. Les observations d'agranulocytose chez les enfants, sans être exceptionnelles, sont assez rares. Bien des observations publiées sous ce titre n'ont d'ailleurs qu'une parenté lointaine avec la maladie de W. SCHULTZ, ce qui réduit encore le nombre des agranulocytoses vraies. Il suffit, en effet, pour bien des auteurs qu'un malade présente une polypénie notable pour qu'ils décernent à l'affection le nom d'« Agranulocytose », alors qu'il ne s'agit que d'un symptôme hématologique, au cours d'une infection.

Nous étudierons donc les observations déjà publiées concernant les enfants. *Les unes* sont des maladies de SCHÜLTZ — nous les appellerons : agranulocytose essentielle. Elles ont d'ailleurs des caractères moins typiques que celles que l'on rencontre chez l'adulte, car elles sont presque toujours associées à une anémie, à des troubles de la crase sanguine. Mais elles

sont dominées par les symptômes qui les font identifier :

état infectieux ;

lésions ulcéro-nécrotiques,

survenant chez des sujets souvent en bonne santé, en tout cas sans antécédents particuliers.

Les autres sont : soit des agranulocytoses toxiques, dont les manifestations peuvent être absolument semblables aux premières, mais dont l'étiologie bien spéciale les met à part ; soit des affections diverses presque toujours des infections générales ou locales qui s'accompagnent de polypénie marquée.

HISTORIQUE

L'histoire de l'agranulocytose est assez récente ; on connaissait autrefois la gangrène du pharynx s'accompagnant parfois d'ulcérations sur tout le tractus digestif et terminée par la mort ; mais les numérations sanguines ne se pratiquaient pas encore.

En 1870, en décrivant l'angine gangréneuse signale une altération sanguine.

Ce n'est qu'en 1907 que TURK, le premier, publie une observation de « septicémie avec déficience du système granulocytaire ». Il en a fait une étude approfondie, il pense que cette affection ne peut survenir que sur des terrains spéciaux : lymphatiques ou rachitiques, dit-il.

Dans les années qui suivent, quelques cas isolés sont publiés : par MARCHAND (1912), STURSBURG (1913) RUTIMEYER (1921).

C'est en 1922 que W. SCHULTZ, apportant cinq observations, reprend la question. Il décrit un syndrome qu'il nomme agranulocytose (et qu'on appelle depuis « la maladie de SCHULTZ ») qui a des limites précises. FRIEDMANN, l'année suivante, propose le nom

d' « Angina agranulocytica » plus caractéristique, mais moins employé.

Depuis, bien des observations ont été publiées ; le premier cas signalé en France est celui de FLANDIN, en 1926. Elles tendent à élargir le cadre étroit fixé par SCHULTZ. Elles ne sont pas très nombreuses en 1928 AUBERTIN et LÉVY relèvent 31 cas dans la littérature, plus récemment HUEBER en trouve 79.

Des essais de synthèse ont été faits de toutes ces observations disparates.

AGRANULOCYTOSE DE SCHÜLTZ

C'est une maladie dont Werner SCHULTZ avait observé 5 cas. Il décrit le syndrome suivant :

Il s'agit d'une femme prise en pleine santé apparente d'un syndrome infectieux grave dont le seul signe objectif est une angine ulcéro-nécrotique. A l'examen du sang on constate un fait bien particulier : une grosse diminution des globules blancs et une diminution encore plus considérable — on pourrait dire une disparition — des polynucléaires neutrophiles.

Cette affection frappe des sujets d'âge moyen de 25 à 50 ans, ne présentant aucun antécédent héréditaire ou personnel. Les jours, précédant le début, s'étaient passés normalement.

La maladie éclate brusquement, il s'agit d'un syndrome infectieux dont l'intensité fait craindre une issue fatale. La température est toujours élevée ; elle dépasse 39°, puis atteint 40° et même 41° ; la courbe de la température est variable. Le pouls est faible et rapide battant à 130-140 à la minute ; la malade est plongée dans un état adynamique, elle

répond à peine aux questions qu'on lui pose et cependant elle reste parfaitement lucide.

L'haleine est fétide et à l'ouverture de la bouche on est frappé par l'aspect de la gorge recouverte d'enduits « crémeux » provenant de la formation d'une escarre pharyngée. Le début de cette angine s'est fait par une amygdale sur laquelle on voit apparaître une tache lenticulaire, qui bientôt se creuse et s'agrandit à tel point qu'elle atteint et envahit toute l'arrière-gorge. Il n'y a pas trace de pus, cet enduit crémeux est constitué par les débris des tissus dilués par la salive. On peut voir, évoluant parallèlement une stomatite ou une glossite banale, mais le début de celle-ci est toujours secondaire à celui de l'angine.

L'examen somatique ne montre par ailleurs aucun fait anormal, c'est tout juste si on note un foie un peu gros, une rate percutable et parfois un peu douloureuse.

La culture de l'exsudat pharyngien montre un polymicrobisme banal on n'y trouve pas de bacilles de LÆFFLER.

Des hémocultures répétées restent négatives.

En examinant l'état du sang on constate un trouble des globules blancs qui sont seuls atteints ; en effet, la sérifierouge est intacte ; les plaquettes sont en nombre normal ; il n'y a pas de syndrome hémorragipare.

La leucopénie est extrêmement marquée ; une des malades n'avaient plus que 700 globules blancs par millimètre cube. Les polynucléaires neutrophiles

sont très diminués, on n'en compte plus que 12 % ou même moins.

L'évolution de cette affection est rapide, en 8 ou 10 jours la malade meurt, parfois on a vu survenir un point de côté, de la toux, des crachats, témoins d'une bronchopneumonie terminale.

A l'autopsie, le foie est mou, graisseux ; on voit de plus près la nécrose de l'amygdale, les tissus sont encore plus ou moins adhérents au centre de l'ulcère.

Le microscope montre autour une zone sans caractères cellulaires marqués, plus loin une zone d'infiltration avec cellules rondes, il n'y a nulle part de granulocytes.

La rate se montre normale d'aspect. Histologiquement sa structure est peu modifiée, on n'y voit aucun polynucléaire neutrophile.

On examine alors la moëlle osseuse et l'on trouve une moëlle sidérée, sans réaction cellulaire, elle ne contient pas d'éléments récents, elle a subi une dégénérescence graisseuse.

Le diagnostic devant un tel tableau est resté hésitant.

Ce n'est pas une septicémie banale ; on n'en trouve pas l'étiologie ; les hémocultures restent négatives.

Est-ce une endocardite infectieuse ? mais il n'y a pas de signes cardiaques.

Les séro-diagnostic restent négatifs.

L'angine montre une flore microbienne banale. SCHULTZ en arrive ainsi à créer une maladie autonome qu'il appelle agranulocytose.

OBSERVATION PERSONNELLE

V. Marius, 3 ans 1/2. Entre dans le service le 20 avril 1934 avec le diagnostic d'angine diphtérique maligne.

Le début de l'affection remonte à la nuit du dimanche 16 avril, cette nuit-là apparition brusque de douleurs abdominales, de malaise ; l'enfant est fatigué le lendemain, comme il est constipé on lui donne un lavement, sans aucun résultat.

Dans la nuit du lundi au mardi : vomissements ; l'enfant reste au lit et souffre toujours du ventre.

Le mercredi 18 avril, l'état s'aggrave, le petit malade est amaigri, très pâle, sa température est à 40°. On appelle un médecin qui ne constate rien d'anormal dans la gorge. Aucun saignement.

Le jeudi, transport à l'hôpital. L'examen de la gorge montre l'existence d'une angine fétide avec fausses membranes putrilagineuses recouvrant les amygdales tuméfiées et ulcérées.

Un prélèvement montre, à l'examen direct, des bacilles ressemblant au bacille diphtérique ; l'enfant est passé d'urgence le vendredi au service de la diphtérie.

Le vendredi, l'enfant est prostré, presque privé de connaissance, dyspnéique, il est d'une pâleur cireuse ; les téguments sont légèrement jaunâtres, pas d'ictère véritable.

L'examen de la gorge montre un enduit grisâtre sphacélique assez bien limité recouvrant les amygdales qui sont

tuméfiées et saignent au moindre contact. L'haleine est fétide.

Il n'y a pas d'adénopathies cervicales ou autres.

L'examen des poumons est négatif ; le cœur est rapide, il ne présente aucun signe de lésion valvulaire ; les réflexes sont généralement faibles, mais persistent.

L'examen de l'abdomen montre un fait important : l'existence d'une splénomégalie considérable, le pôle inférieur de la rate descendant jusqu'à l'ombilic ; la surface est régulière ; on ne réveille aucune douleur à la palpation. Le foie n'est pas augmenté de volume.

La température est à 40°.

Anurie presque absolue.

On refait un ensemencement de la gorge qui se montre négatif.

L'urée sanguine est à 0,90 pour mille.

On injecte : 40.000 unités de sérum antidiphthérique (15.000 par voie intramusculaire, 15.000 sous-cutanés, et 10.000 intraveineux).

— 1 ampoule de solucamphre.

— 2 milligrammes de strychnine.

L'enfant reçoit également : du sérum glucosé.

— De l'arrhémapectine.

Samedi. L'enfant est dans un coma presque complet ; on craint de la remuer, on voit difficilement sa gorge qui présente toujours le même état, la luette n'est pas envahie, la gorge et le nez saignent facilement aux moindres tentatives d'exploration.

Adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, notable et empâtée.

Pas de purpura ; les points d'injection ne présentent ni hématomes, ni ecchymose.

Vomissements, diarrhée noirâtre, incontinence d'urine.

Le pouls, pris à la carotide, est à 140 ; T. A. est impossible à prendre.

On répète l'injection de 40.000 unités de sérum antidiph-térique suivant la même technique, ainsi que les injections de strychnine à laquelle on ajoute des extraits surrénaux.

On fait encore un prélèvement de gorge qui se montrera encore négatif.

L'enfant meurt dans la journée.

* * *

Un examen de sang fait pendant le court stage de l'enfant dans le service donnait les résultats suivants :

Hématies (anysocytose, pas d'éléments nucléés)	2.040.000
Leucocytes	4.600
Polynucléaires neutrophiles	3
Polynucléaires basophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	0
Grands mononucléaires	50
Moyens mononucléaires	42
Lymphocytes	1
Cellules de Türk	4

Autopsie.

A l'ouverture de l'abdomen on constate la splénomé-galie importante ; c'est le seul organe dont la coupe montre un aspect rouge franc, tous les autres paraissent exsangues. Poids : 150 grammes. Forme régulière, état bien conservé. Coupe : aucune formation anormale.

Foie. Poids : 620 grammes. Jaune pâle, consistance très molle.

Surrénales d'aspect normal.

Intestin paraît sain.

Ganglions mésentériques sont légèrement hypertrophiés.

Poumons sains.

Petite quantité de liquide séreux dans le péricarde.

Cœur très flasque, aucune végétation d'endocardite.

Moelle osseuse (frottis) : déshabillée de toute forme polynucléée. Non seulement de polynucléaires adultes, mais encore de toute forme jeune ; pas de myélocytes : alors que les cellules rouges et les mégacaryocytes sont en abondance normale.

Anatomie pathologique.

Rate : congestion intense simple des sinus.

Foie : cadavérisé. On ne peut pas très bien apprécier les lésions fines. Cependant : sclérose péri-portale dessinant déjà une cirrhose au stade interinsulaire.

Rein : lésions de néphrite épithéliale et œdème interstitiel.

Ganglion : tissu lymphoïde à éléments jeunes symptomatiques d'une réaction inflammatoire.

Amygdale : avant tout : plages de nécrose du tissu lymphoïde sans presque de réactions de voisinage.

Commentaire.

Chez cet enfant nous arrivâmes rapidement au diagnostic d'agranulocytose.

La diphtérie maligne fut assez vite éliminée par l'absence persistante du bacille diphtérique. Un premier examen — sans doute erronné — avait fait croire à leur présence.

La grosse rate — associée à une angine ulcéro-nécrotique avait fait pencher un moment vers le diagnostic de leucémie aiguë, mais la formule sanguine vint bientôt montrer une leucopénie avec polypénie.

Cette observation nous paraît être, non seulement

une agranulocytose terme employé un peu trop généreusement depuis quelques années, mais une agranulocytose essentielle, maladie de W. SCHULTZ.

Certes, contre cette désignation plaident le sexe et l'âge du petit malade. Mais SCHULTZ lui-même admet que si la maladie survient le plus souvent chez la femme adulte, ce fait n'est pas constant. Plus sérieuses seraient les objections s'appuyant sur l'anémie, légère sans doute.

Le chiffre des globules blancs est voisin du chiffre normal.

L'existence de la grosse rate — mais ne faut-il pas la considérer comme un simple signe infectieux ? CHALIER, MARTIN et NAUSSAC le pensent.

Cependant, les signes primordiaux de notre observation sont les signes cardinaux du syndrome décrit par l'auteur allemand :

- signes infectieux ;
- lésions ulcéro-nécrotiques ;
- granulocytopénie fort marquée.

Notons de plus la terminaison fatale, fait qui est des plus fréquents, sinon constant (SCHULTZ lui-même en 1929 revint sur sa première description et admit la possibilité de guérison).

L'absence d'étiologie.

L'autopsie montre les lésions typiques de la moelle graisseuse dénuée de tous polynucléaires, jeunes ou adultes.

Nous avons retrouvé dans la littérature plusieurs

observations semblables, sinon identiques, si elles ont quelques points de détail ou quelque signes associés qui les font différer de la première, elles présentent toutes les mêmes signes prédominants.

Ces observations ont été choisies à l'exclusion des autres qui, nous le verrons, ont toutes une raison majeure de ne pouvoir être considérées comme des maladies de Werner-Schultz.

Observation de Bantz.

Il s'agit d'un garçon de 4 ans 1/2 qui entre à l'hôpital avec le diagnostic de diphtérie, le 6 mai 1924.

Famille saine, pas d'antécédents personnels.

Il se sentait souffrant depuis 3 semaines, il était au lit, à la diète. Le médecin ordonna une cure de soleil sans aucune amélioration.

Deux jours après ce traitement, la température est à 40°, on trouve un enduit blanchâtre dans le pharynx, qui ne se nettoie pas malgré le sérum antidiphtérique.

Examen : Enfant faible avec une pâleur accentuée et des pétéchie sur le tronc.

L'examen somatique est normal : rate un peu grosse, pas d'adénopathies, pas d'inflammation des muqueuses, haleine fétide.

Le pharynx est rouge, l'amygdale gauche est normale, mais la droite est très enflée recouverte d'un enduit vert noirâtre.

Température : 39°8.

La pâleur et les lésions du pharynx ne laissent aucun doute sur l'existence d'une affection sanguine.

G. R.	3.900.000
G. B.	6.700
Hémoglobine	35 %

Dans cette numération on ne trouve que des lymphocytes

Petits lymphocytes	92
Monocytes	8

Le lendemain, l'état général est de plus en plus alarmant.

Dans le pharynx, gangrène de l'amygdale droite, d'une partie de la luette et de l'arrière-palais.

Température : 40°5.

G. B.	2.300
Lymphocytes	93
Cellules granuleuses.....	7

Hémoculture : négative.

Réaction de l'oxydase : négative.

Urines : normales.

Examen de selles : négatif.

Diazo-réaction : négative.

Culture de gorge : pas de bacilles diphtériques, mais streptocoques, staphylocoques, et fuso-spirilles, nombreux.

Le lendemain : aggravation rapide et extension du processus gangréneux conduisant à la mort.

Autopsie : Amygdalite et pharyngite gangréneuse.

Hémorragies sous-pleurales et sous-péricardiques.

Rate augmentée de volume et molle.

La moëlle du fémur est rouge.

Hémoculture cadavérique : négative.

L'observation de BANTZ est la seule observation allemande d'agranulocytose essentielle chez l'enfant. Il lui manque malheureusement un examen histologique de la moëlle osseuse venant s'ajouter à ce tableau clinique bien caractéristique. Ici, pas de syndromes associés : anémique ou thrombopénique.

C'est la première observations d'agranulocytose chez l'enfant (*Münch. Med. Woch.*, 17 juil. 1925).

Observation de A. Dufourt.

Fillette de 12 ans qui a présenté jusqu'au mois de septembre 1927 une excellente santé. En septembre, un médecin soigna l'enfant pour un embarras gastrique fébrile. La fièvre tomba au bout d'une quinzaine de jours et la guérison suivit. La fillette retourne à l'école. Elle paraissait bien remise, lorsque le 17 octobre la température monta brusquement à 39°. L'enfant très lasse, courbaturée se mit au lit pour y mourir subitement le 22 dans l'après-midi après avoir présentée la curieuse affection que voici :

Les trois premiers jours ne furent signalés que par de la fièvre en plateau entre 39° et 40°, une asthénie intense avec quelques douleurs diffuses. Le médecin qui voyait l'enfant crut à une pneumococcie ou à des rhumatismes.

Le 19 octobre au soir apparaît une plaque pseudo-membraneuse blanchâtre sur l'amygdale droite. Le lendemain matin, cette plaque avait envahi à peu près toute l'amygdale. L'enfant éprouvait de la gêne à déglutir sans souffrir véritablement de la gorge. Elle était en proie à une asthénie si intense qu'elle pouvait à peine remuer les membres inférieurs. Le médecin traitant croyant à une diphtérie maligne s'accompagnant déjà de paralysie injecta du sérum.

Le 21 octobre, nouvelle dose de sérum le matin. L'amygdale droite est complètement envahie et des taches blanches commencent à apparaître à gauche. La température reste à 40°. La prostration est intense, mais sans délire. Les liquides refluent en partie par le nez.

Nous voyons l'enfant le soir et sommes frappés par son extrême pâleur et son asthénie. Enfant blafarde parlant à voix basse, incapable de remuer les membres inférieurs

qui, cependant ne sont pas paralysés et ont des réflexes intacts. Les membres supérieurs se soulèvent avec peine.

Sur les téguments : taches rouges analogues à des piqures de puces ; soit simples macules, soit papules ou même nodules ressemblant à de l'érythème noueux. En outre, une quinzaine de phlyctènes disséminées çà et là, de la dimension d'une pièce d'un franc à celle d'une simple lentille. Elles renferment un liquide séreux. Elles sont apparues dans la journée.

A l'ouverture de la bouche : fétidité, l'aspect de l'angine fait éliminer la diphtérie. La fausse membrane droite est noirâtre par places, décollée sur les bords extrêmement creusés. A gauche, lésions moins avancées, aspect de fausse membrane diphtérique blanche adhérente sans ulcération. Le bout de la lchette a une tache blanche opaline analogue à un vernis encore mince. Sur la face interne de la joue gauche, même tache vernissée blanchâtre allongée. Les examens directs ont montré l'absence complète de tout bacille diphtérimorphe ou de la symbiose fuso-spirillaire.

Au cœur : dans les vaisseaux du cou, souffles anémiques intenses. La tension ne peut être mesurée, elle est effondrée. Pouls filiforme 160.

Pas d'adénopathies sous-maxillaire ou carotidienne, partout les ganglions avaient un volume normal.

Pensant à une leucémie aiguë nous avons exploré foie et rate, ils sont normaux, non hypertrophiés.

Aux poumons : quelques râles disséminés.

Pas d'albuminurie.

Le lendemain 22 octobre : 40°, affaissement extrême, lucidité.

L'amygdale gauche totalement envahie commence à se creuser. Un sillon nécrotique est apparu autour de la plaque membraneuse de la joue. La lchette est engainée.

De nombreuses phlyctènes nouvelles apparaissent sur les téguments.

Du sang est prélevé. Mort dans l'après-midi.

Sang pâle, coagulation normale.

Hémoglobine	50 %
Hématies	2.050.000
G. B.	1.230

La formule a demandé plusieurs lames, tant était grande la pénurie de globules blancs.

Polynucléaires.....	10
Grands mononucléaires.....	0
Mononucléaires	60
Lymphocytes	29
Mononucléaires à protoplasme basophile....	1
Polynucléaires éosinophiles	0

Les polynucléaires ont des noyaux peu divisés, peu granuleux. Les globules rouges sont normaux.

L'observation de A. DUFOUT est la première observation d'agranulocytose chez l'enfant publiée en France (décembre 1927, Société de Pédiatrie de Paris).

Elle est bien typique, plus encore que la nôtre. Le petit malade a pu être suivi dès le début des accidents.

L'asthénie, vraiment impressionnante, domine le tableau général. On remarque l'anémie assez marquée, et d'autre part, une éruption avec nodules, phlyctènes, qui peuvent, à notre avis, passer pour des embolies cutanées.

Observation de Carran.

Garçon de 3 ans.

Antécédents : Diarrhée durant la première année, eczéma du cuir chevelu, bronchites répétées, blessure au pied pour laquelle on dut faire une injection de sérum antitétanique.

A deux ans : scarlatine.

La maladie débute 3 mois avant l'entrée à l'hôpital par de la fièvre, de la douleur de gorge, de l'inflammation des amygdales puis : exsudation pharyngée, fétidité de l'haleine, fièvre élevée, adénopathies généralisées, congestion du poumon droit, ictère, dyspnée, anémie.

Sang :

G. B.	4.800
Polynucléaires.....	6 %
Lymphocytes	86 %
Grands mononucléaires.....	5 %
Eosinophiles	1 %
Basophiles	0.5 %

Mort avec ulcération de la luette, des joues et des lèvres, malgré une injection de 50 cm³ de sang normal.

Wassermann des parents négatif.

Pas d'autopsie.

Nous n'avons pu, malheureusement, avoir qu'un compte rendu de cette intéressante observation.

Nous y voyons signalé l'ictère, signe auquel SCHULTZ attachait de l'importance. C'est le seul cas où il a été observé chez l'enfant.

Dans ces deux observations, l'anémie est assez notable. Dans le résumé de l'observation de CARRAN, le chiffre des globules rouges n'a pas été donné.

Nous verrons, en effet que, chez l'enfant, l'agranulocytose est presque toujours associée à un autre trouble sanguin.

Observation de Tapia et Alonso.

José P. J..., 15 ans, entre à l'hôpital le 7 février 1926.

Antécédents : enfant débile, varicelle, propension au catarrhe ; a eu des ulcérations cornéales.

Maladie actuelle a débuté il y a deux mois par des douleurs de gorge plus accentuées depuis un mois et accompagnées de fièvre ; rémittence de quelques jours depuis ce temps, mais cet état persiste avec une fièvre oscillante entre 37° et 40°, perte d'appétit. Pas d'autres signes fonctionnels.

Etat actuel : gorge douloureuse, anorexie. Aspect amaigri, pâleur avec légère teinte cyanotique. Pas de dyspnée ; pupilles normales.

Appareil digestif : langue saburrale, amygdale gauche complètement nécrosée avec une excavation verdâtre ; fétidité de l'haleine et difficulté à ouvrir la bouche.

Abdomen indolore. Le rate est impalpable, ses limites sont normales.

Aux poumons : quelques râles à la base droite. Toux légère, pas d'expectoration.

Circulation normale.

Appareil uro-génital, articulations, normaux.

On pense à une septicémie anaérobie, l'on fait des examens de sang :

Hémoglobine	50 %
G. R.	2.480.000
G. B.	3.100
Granulocytes neutrophiles	24 %
Lymphocytes	64 %
Monocytes	12 %

La vitesse de sédimentation est de 152 mm. à l'heure.

Hémoculture aérobie et anaérobie : négative.

Séro-diagnostic au bacille d'Eberth : négatif.

Examen de gorge : flore variée, ni bacille diphtérique, ni spirille.

On institue le traitement suivant : sérum antigangréneux par voie intra-veineuse, à raison de 50 cm³ par jour, du 7 au 10 février, et ce même jour 30 centigrammes de néosalvarsal.

Evolution : du 7 au 9 Février aucun changement.

Le 9 février : délire tranquille qui peu à peu devient violent et actif pendant la nuit.

Le 10 février : l'état général s'aggrave ; le délire continue. La lésion buccale est toujours la même, de plus en plus fétide. Dans la soirée, lavage de bouche et puis vomissement de sang en assez grande abondance (on ne put obtenir de plus grandes précisions) cette expulsion fut précédée de nausées. A l'examen on voit l'amygdale gauche saignante, cette hémorragie s'arrête spontanément au bout de peu de temps.

Mort le jour suivant.

Nous voyons ici un fait bien spécial : un vomissement de sang. Est-il dû au saignement de l'amygdale et est-ce du sang dégluti ? S'agit-il de lésions ulcéro-nécrotiques de l'estomac ? A l'ordinaire, les ulcérations de l'agranulocytose ne saignent pas. Il n'y a peut-être là, un léger trouble de la crase sanguine qui n'a pas été recherché cliniquement.

Il nous manque pour conclure :

la numération des plaquettes ;

le temps de saignement ;

le temps de coagulation ;

le signe du lacet.

Observation de Dayton.

Fillette de 7 ans.

Mal de gorge, fièvre, prostration, adénopathie cervicale antérieure.

3^e jour, gingivite hémorragique.

4^e jour, sévères hémorragies nasales. Amygdales et gencives se nécrosent et deviennent gangréneuses, malgré de fréquentes transfusions. Quelques pétéchies.

Mort le 10^e jour.

Première numération :

G. B.	600
Polynucléaires.....	2 %

Aucune numération ne dépasse 2.500.

Les hémato blasts varient entre 50.000 et 100.000.

Temps de coagulation : 3 minutes.

Temps de saignement : 9 minutes à plusieurs heures.

Les cultures de gorge ne montrent rien d'intéressant.

Ilémoculture juste avant la mort : positive au streptococcus viridans.

Autopsie : Ganglions trachéobronchiques augmentés.

Moëlle : tissu graisseux uniquement, rares cellules, pas de cellules granuleuses.

Nous regrettons de ne pouvoir reproduire *in extenso* cette observation, dont nous n'avons pu retrouver que ce court libellé.

Bien des détails manquent. Cependant, les signes cardinaux sont présents. La leucopénie est ici des plus accentuées. C'est le chiffre le plus bas que nous ayons retrouvé chez l'enfant.

Observation 2 de Bigler et Brennemann.

E. L..., fillette blanche, 6 ans, entrée le 8 juillet 1934, enfant fatiguée depuis 2 mois, pâleur.

Antécédents personnels : rougeole, varicelle, amygdalites fréquentes.

Antécédents héréditaires : 0.

Examen : Asthénie ; la peau et les muqueuses sont pâles. On trouve des pétéchies et des ecchymoses sur les jambes. Les amygdales sont cryptiques, saignantes.

Les poumons sont normaux.

A la pointe du cœur on entend un fort murmure systolique. Foie et rate légèrement augmentés.

Légère adénopathie cervicale, épitrochléaire et inguinale.

Hémoglobine	10 %
G. R.	1.020.000
G. B.	4.000

Evolution : Température : 102 à 105 Fahrenheit. Le murmure systolique devient musical, inconstant. Léger ramollissement des os longs. Pétéchies généralisées.

13 juillet.

G. R.	1.520.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	1
Lymphocytes	93
Grands mononucléaires	6

Apparition d'ulcérations aux gencives 5 jours avant la mort.

La rate décroît, on ne la palpe plus.

Saignement des cicatrices de phlébotomies.

Wassermann négatif.

19 juillet : Hémoculture sur bouillon négative ; sur agar : quelques colonies grises.

Gram positives, du groupes des staphylocoques.

G. R.	1.160.000
G. B.	2.010
Polynucléaires.....	1
Lymphocytes	97
Grands mononucléaires.....	0
Polynucléaires éosinophiles	2

Mort 15 jours après l'admission.

Autopsie : splénomégalie.

Moelle osseuse rouge : on n'en fait pas de coupe.

BIGLER et BRENNEMANN ont publié en 1930 une dizaine d'observations sous le titre : « Agranulocytose chez l'enfant ». Certains de ces cas avaient été observés plusieurs années auparavant, mais non publiés. Seule, l'observation II répond au type de l'agranulocytose essentielle ; les autres, dont tous les tableaux cliniques sont, à peu près, superposables ne présentent même pas de lésions ulcéro-nécrotiques. Ici, au contraire, aucun des signes cardinaux de la maladie de Werner-SCHULTZ ne fait défaut :

nécrose ;

leucopénie ;

polypénie ;

évolution rapide et fatale.

Observation de Babonneix et Miget.

Denise L..., âgée de 5 ans, entre salle Josias le 22 avril 1921, pour fatigue générale accompagnée d'anémie.

Ces troubles sont apparus d'une façon progressive, à la suite d'un épisode infectieux grippal. Ils se sont caractérisés par une lassitude avec anorexie très marquée, des douleurs articulaires sans modifications tégumentaires ni fièvre, mais avec légère albuminurie.

A son entrée, l'enfant, très abattue, est d'une pâleur extrême qui, d'emblée, attire l'attention. La peau a pris une teinte cireuse, les muqueuses sont décolorées. On note la présence de quelques taches purpuriques discrètement disséminées sur le thorax.

La gorge est très rouge, la langue humide. Pas de troubles digestifs, hormis une anorexie complète ; pas d'amaigrissement.

L'examen ne révèle aucun trouble cardiaque ni pulmonaire. L'abdomen est souple, le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume, pas d'hypertrophie ganglionnaire importante. Aucun trouble d'ordre neurologique.

L'asthénie est si marquée que l'enfant répond avec peine et d'une voix affaiblie aux questions posées. La température est à 38°, le pouls rapide : 105 pulsations à la minute.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, mais des traces très nettes d'urobiline.

Divers examens sont pratiqués.

Numération globulaire :

Globules rouges	1.620.000
Globules blancs	11.000
Hémoglobine	30 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro	17 %
*Lymphocytes	37 %
Mononucléaires	43 %
Grands mono	3

Ensemencement de gorge négatif.

Réaction de Wassermann très légèrement positive.

Evolution. — On institue le traitement des anémies graves : ingestion de foie de veau associée à de petites transfusions sanguines répétées.

L'état reste stationnaire durant deux jours, puis l'amygdale gauche se couvre de petites plaques membraneuses blanchâtres (examen : cocci ; ensemencement négatif).

Le 27 avril, on constate la présence d'une angine nécrotique gauche avec ulcération de l'amygdale. L'haleine est fétide, la dysphagie très marquée. La réaction ganglionnaire sous-maxillaire, infime. L'examen bactériologique montre l'absence de bacille diphtérique et la présence de cocci et de rares fuso-spirituelles.

Concurremment, s'installe un syndrome toxi-infectieux. L'état général s'aggrave, la fièvre s'élève, le pouls est rapide et mal frappé la torpeur invincible, l'anorexie complète. Les jours suivants, l'ulcération amygdalienne s'étend rapidement atteint le palier antérieur et la partie adjacente du voile.

Le 5 mai, au cours d'un lavage de gorge, la malade élimine un magma sanieux, extrêmement fétide et sanguinolent. L'examen de la gorge permet de constater la présence d'une large ulcération, profonde, anfractueuse, à bords taillés à pic, grisâtres et sphacéliques, qui mord sur l'amygdale, le pilier et le voile.

Le lendemain, apparaît un œdème des lèvres, qui se généralise à toute la face en quelques heures. L'état géné-

ral est extrêmement alarmant : prostation, température à 40°, pouls à 140, diarrhée abondante, incontinence d'urine. Aucun trouble cardiopulmonaire, aucun signe neurologique n'est noté.

Le 7 mai : état semi-comateux, la température est de 40°2. de petites ecchymoses apparaissent sur l'aile du nez et sur les lèvres supérieures.

L'enfant succombe dans la journée.

Les examens de laboratoire, fait au cours de l'évolution, ont fourni les résultats suivants :

Le 2 mai, numération globulaire :

Globules rouges	1.340.000
Globules blancs	4.000
Hémoglobine	30 ‰

Le 6 mai, numération globulaire :

Globules rouges	1.130.000
Globules blancs	3.020
Hémoglobine	25 ‰

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro	14 ‰
Mononucléaires :	42 ‰
Lymphocytes	42
Grands lymphocytes	1
Grand mononucléaire	1

Le temps de saignement et de coagulation, recherché à trois reprises différentes, s'est montré normal.

Examen nécropsique :

On note à la partie postérieure du pharynx, des plaques sphacéliques légères, mais disséminées, que l'on retrouve d'ailleurs sur l'œsophage et sur les parois gastriques.

Les ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux, légèrement tuméfiés, en particulier les ganglions trachéo-bronchiques, notablement augmentés de volume, apparaissent caséux à la coupe.

Les poumons sont le siège d'une congestion banale sans lésion parenchymateuse du type bacillaire.

Le cœur est normal, sans lésion endocarditique.

Le foie, de consistance mollassse, s'écrase à la pression (putréfaction).

La rate est légèrement augmentée de volume : 130 grammes, sclérosée et congestive.

Les reins, gros et blancs, ont le type du rein infectieux.

Les autres organes paraissent macroscopiquement normaux.

La moëlle osseuse (sternum, os longs) est pâle.

(Il est utile de mentionner que l'examen des viscères et les prélèvements ont été rendus délicats par l'état de putréfaction du corps).

Examen histologique, dû à l'amabilité de M. J. Delarue.

L'examen des coups montre qu'elles intéressent quatre fragments :

Un ganglion inguinal ;

Un ganglion trachéo-bronchique ;

Un fragment de rein ;

Un fragment de rate.

Le ganglion inguinal est atteint d'une caséification massive, infiltrée en certains points de sels calcaires, entourée d'une coque fibreuse, dense, au milieu de laquelle se voient encore quelques cellules épithélioïdes, quelques plasmods multinucléés et des lymphocytes.

Cette image histologique de tuberculose se retrouve dans le ganglion trachéo-bronchique et dans l'adventice d'une bronche intéressée par la coupe, avec une grande netteté.

Le rein est fort peu altéré, sinon par des infiltrats lym-

pho-plasmocytaires en amas assez nombreux dans la corticale ; aucun caractère histologique spécifique, en somme.

Dans la rate, outre une sclérose assez importante, outre une congestion pulpaire importante, s'observent des plaques nécrotiques d'aspect récent, à la périphérie desquelles ne se voit pas d'organisation cellulaire qui puisse faire penser à coup sûr qu'elles sont d'origine tuberculeuse. Mais cet aspect ne peut, non plus, faire éliminer l'hypothèse que l'on se trouve en présence d'une lésion due au bacille de Koch.

Observation de L. W. Empey et F. Proescher.

Un garçon né à terme de parents sains, enfant unique, bien portant jusqu'à 18 mois. A 18 mois, fièvre d'une quinzaine de jours attribuée à la dentition. A 2 ans 1/2, il fut exposé aux vapeurs d'un fourneau à gaz, environ 3 semaines

Examen le 11 avril, à 3 ans 1/2 pour boiterie pendant une journée. Pas de fièvre, mais douleur à la hanche droite dans les mouvements extrêmes. Cette sensibilité disparaît en quelques jours.

Du 21 au 30 avril, fièvre avec maximum à 39°, 3 rectal.

Le 23 avril, petite ulcération gingivale au niveau d'une incisive latérale, avec légère réaction ganglionnaire, cicatrisation rapide, la fièvre continuant sans autres symptômes

Le 28 avril on trouve :

G. R.	3.910.000
G. B.	5.600
Polynucléaires.....	6 %
Petits lymphocytes	76,5 %
Grands —	14 %
Mononucléaires	2,5 %
Lymphoblaste ou myéloblaste	1 %

Après le 30 avril l'enfant semblait en bonne voie et ne

gardait pas le lit. Apyrexie jusqu'au 26 juillet, où la température monte à 38° ; la mère nota un gonflement ganglionnaire au cou.

Le 1^{er} août nouvel examen de sang :

Hémoglobine	70 %
G. B.	2.700
Polynucléaires.....	2 %
Myélocytes	1 %
Lymphoblaste et myéoblaste	5 %
Lymphocytes	93 %

Aucun symptôme jusqu'au 16 août. Survint alors de l'indifférence puis de l'irritabilité ; un coryza séreux avec petite érosion croûteuse du septum nasal.

Le 15 août, l'amygdale droite augmente de volume, se congestionne. Le lendemain encore plus grosse, elle diminue rapidement après transfusion et gargarisme au perborate de soude. Durant cette période fébrile, un abcès stérile suivit d'une injection d'extrait leucocytaire. Durant la première transfusion sanguine, pupura autour de la ponction faite pour l'examen du sang, disparition rapide après la transfusion.

Le 9 septembre au fort de cette 3^e attaque, même manifestation purpurique. Quelques jours avant la mort, ecchymose à la lèvre supérieure.

Pendant les rémissions, la température étant normale ou subnormale, le chiffre des polynucléaires neutrophiles tombait graduellement. A la fin de chaque rémission, alors que les leucocytes étaient au-dessous de 600 par millimètre cube, la température remontait. Bien qu'une congestion modérée des cornets du nez coïncidât avec la montée thermique ce n'était qu'après plusieurs jours que l'écoulement nasal et le gonflement hyperhémique de l'amygdale apparaissaient. A chaque attaque, le nombre des hématies, l'hémoglobine déclinaient graduellement. Des transfusions répétées main-

tenaient un chiffre satisfaisant d'hématies : au plus bas L. 230.000 et 35 % d'hémoglobine ; rares globules rouges nucléés et myélocytes. Les polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique étaient tous de formes jeunes, la plupart ayant deux lobes. Les polynucléaires trilobés étaient très rares, les quadrilobés absents. Les noyaux jeunes et effilés furent plus communs.

Lors du premier examen du 28 avril les noyaux étaient invisibles ou absents dans quelques polynucléaires. Le 1^{er} septembre, une semaine après le début de la rémission, la plus longue presque, tous les polynucléaires avaient des noyaux colorés.

Le bord de la rate devint palpable à l'acmé de la 3^e période fébrile. Cette splénomégalie rétrocéda pendant la rémission suivante et ne réapparut pas. Malgré les périodes graves de septicémie, le malade récupérait son poids entre les attaques fébriles.

Le 11 septembre le petit malade commence à se plaindre de douleur à la défécation et à l'introduction du thermomètre. Le proctoscope dénonça, le 14 septembre, la présence à la paroi antérieure du rectum, en dedans du sphincter d'une masse dure, ronde, du volume d'un pois. La température fut prise dès lors dans la bouche et la rectalgie disparut.

29 septembre : Hémoculture négative ; la peau est d'un jaune citron. Quelques jours avant la fin (4^e période fébrile) la teinte ictérique persista jusqu'au 15 octobre 1930, jour de la mort.

Autopsie.

L'abdomen ouvert, on trouve dans le petit bassin 350 cm³ de liquide sanguinolent.

Les intestins distendus sont de couleur jaune pâle.

Foie : déborde de 3 centimètres.

Rate : un peu augmentée et ferme.

Ganglions abdominaux non hypertrophiés.

Plèvre gauche : contient 50 centimètres cubes de liquide sanguinolent.

Plèvre droite : en contient 20 centimètres cubes.

Thymus : 5 gr. 70.

Thyroïde : 3 gr. 5.

Poumons congestionnés.

Ganglions thoraciques normaux.

Un péricarde contient un peu de liquide teinté de sang

Cœur : A l'ouverture, myocarde très mou rouge brun : valvule normale.

Pancréas et reins normaux.

Le rectum et le fond de la vessie sont englobés dans une masse épaisse, gris jaunâtre, nécrotique, friable, fibrinoïde.

La vessie ouverte contenait 50 centimètres cubes d'urine trouble jaunâtre, la muqueuse est œdématisée, modules gélatineux.

Estomac : hémorragie punctiforme.

La muqueuse recto-anale et œdémateuse avec nombreux foyers hémorragiques ; ulcère de 5 millimètres à 5 centimètres au-dessus de l'anus.

Les cultures du sang de la rate ont montré le *Bacillus aerogenes capsulatus* ; les cultures de l'abcès rectal ont montré en plus du colibacille et du staphylocoque.

Histologie.

Cœur : Infiltration lymphocytaire modérée de l'épicarde et du myocarde.

Poumons : la plupart des alvéoles sont remplis par un exsudat rougeâtre, colonies d'innombrables cocci et bacilles ; pas de polynucléaires, quelques lymphocytes et histiocytes. Les cellules épithéliales contenaient de nombreux granules d'un pigment rougeâtre, amorphe.

Reins : Ça et là, petits amas de lymphocytes. Ailleurs épithélium entièrement nécrosé et transformé en substance granuleuse.

Petits foyers nécrotiques dans la couche corticale des capsules surrénales, quelques-uns avec des colonies de bacilles.

Dans le foie, autour des veines centrales, nécrose focale, quelques veines entourées de lymphocytes avec de nombreuses colonies de bacilles.

Congestion de la rate, follicules lymphatiques très petits pour la plupart, trabécules petits et mal dessinés. Le tissu réticulé de la pulpe dépourvu de lymphocytes, contenait beaucoup de globules rouges. Les sinus et veines spléniques contenaient des hématies, des lymphocytes et beaucoup de phagocytes mononucléaires.

Autour de l'ulcère du rectum : muqueuse non enflammée ; sous-muqueuse et musculaire très œdématisées et fragmentées, nécrosées en partie. Le séreux était couverte d'une couche fibrineuse épaisse et de myriades de bacilles. Légère réaction lympho-histiocytaire. Quelques histiocytes avaient phagocyté des bacilles. Parois vasculaires nécrosés, thrombi hyalins ou fibrineux, pas de réactions inflammatoires autour des vaisseaux.

Dans la moelle osseuse les granulocytes sont entièrement remplacés par des éléments lymphocytiques ; très peu d'érythrocytes et de cellules rouges à noyaux. Mégacariocytes en nombre habituel. Nombreux foyers grands et petits de nécrose, quelques-uns avec beaucoup de bacilles. On trouvait aussi des bacilles dans les masses lymphocytiques, quelques capillaires entièrement remplis de colonies bacillaires. Les éléments réticulo-endothéliaux étaient tuméfiés et quelques-uns contenaient de pigments cristallins ou brunâtres amorphes.

Une absence complète de réaction d'oxydase, la transformation lymphoïde de la moelle osseuse et les nécroses trouvées

dans le rectum, le foie, les capsules surrénales et la moëlle osseuse sont caractéristiques de l'agranulocytose. L'infection par le bacillus aerogenes capsulatus était d'origine intestinale.

Observation de Pouyet (cas de LANGERON).

Pierre D., 9 ans, ne présente pas d'ancédents héréditaires particuliers ; il a un frère en bonne santé. Comme antécédents personnels on note une entérite à poussées successives qui a duré plusieurs années.

Le médecin est appelé le 14 juin 1928, parce que l'enfant se plaint accusant fatigue et lassitude ; il a perdu l'appétit et légèrement maigri. Tous ces troubles ont apparu depuis peu. L'enfant doit effectuer une marche de 20 minutes pour aller en classe ; aussi depuis quelques jours il en revient absolument anéanti.

Le 14 juin on trouve à l'examen une légère pâleur et une angine à points blancs ; pas de douleurs articulaires ; pas d'hypertrophie ganglionnaire. Le foie et la rate sont normaux. Il n'existe pas de troubles cardiaques. La température oscille autour de 38°5.

Le 21 juin, apparaissent de petites ecchymoses sur les jambes, puis d'autres toujours de petite étendue. On note en outre des épistaxis à répétition, de légères gingivorragies. L'enfant est très abattu. La pâleur s'accroît. Il n'y a pas d'albumine dans les urines. Température 39°.

Le 28 juin. État général grave, pâleur extrême. La température est à 40°, le pouls est à 50. Rien au cœur. Le foie et la rate sont normaux. Rien aux poumons. Système nerveux normal. On note un point douloureux au niveau d'une articulation métacarpo-phalangienne gauche. L'angine a disparu.

Il existe des pétéchies discrètes et de la gingivorragie. L'enfant est lucide et s'alimente.

L'examen de sang donne les résultats suivants :

G. R.	3.600.000
G. B.	5.100
Hémoglobine	70 %

Formules leucocytaire :

Polynucléaire neutrophiles.....	2 %
Mononucléaires grands	16 %
— moyens	44 %
Lymphocytes	38 %

Valeur globulaire : 0,87.

Temps de saignement : 26 minutes.

L'hémoculture reste négative.

L'état général s'aggrave de jour en jour. L'asthénie et la pâleur s'accroissent.

Le 6 juillet, l'auscultation révèle un foyer congestif à la base gauche ; la température est à 39°4.

Le 9 juillet, mort subite. Pas d'autopsie.

Le traitement a consisté en injections d'hémostyl, chlorure de calcium, collutoires au 9/4, éphédrine et transfusions sanguines, sans résultats appréciables.

Dans toutes ces observations, nous retrouvons :

1° le syndrome infectieux ;

2° les lésions de phacèle (à l'exception de l'observation de LANGERON que nous avons, à dessein, placée en dernier, car c'est la moins caractéristique ; l'auteur ne note qu'une angine à points blancs, il est vrai que l'autopsie n'a pu être faite et, le tube digestif n'a pas été examiné ; cet examen aurait,

peut-être, mis en évidence des lésions de nécrose. Hormis cette réserve, l'observation est assez typique).

3^o la granulo-cytopénie.

Souvent, il y a eu vérifications nécropsique (6 cas sur 10).

Les huit dernières observations diffèrent un peu de la maladie de Werner-SCHULTZ : nous les considérerons comme des formes cliniques : avec anémie (DUFOUR, CARRAN) avec anémie, souvent peu accentuée et purpura, hémorragies (TAPIA et ALONSO, BANTZ, DAYTON, BIGLER et BRENNEMANN, obs. II, DAYON, EMPEY et PROESCHER, BABONNEIX et MIGET, LANGERON).

En rapprochant, ces observations, nous avons essayé de décrire l'agranulocytose essentielle, ou maladie de Werner SCHULTZ, chez l'enfant.

CAUSES PRÉDISPOSANTES

Nous ne pouvons guère, en effet, parler d'étiologie, l'agent causal de l'affection restant, parfaitement inconnu, malgré des hémocultures répétées, toujours négatives, ou positives seulement à la période préagonique. Peut-être s'agit-il d'un virus filtrant. Les expérimentations n'ont donné à ce sujet, aucun résultat.

Cette maladie sévit dans la deuxième enfance. On ne l'a encore jamais rencontrée chez le nourrisson et rarement chez le grand enfant.

Elle se voit aussi souvent chez les filles que chez les garçons : nos observations comportent 4 filles et 6 garçons.

Les cas ont été rencontrés principalement en France : 4 observations et aux États-Unis : 4 observations. (Dans ces dernières, aucun cas chez les négroïdes.) Il est assez curieux, que nous n'ayons trouvé qu'un cas typique en Allemagne, alors que nous verrons plus loin que les polypénies y sont fréquentes.

La maladie de Werner SCHULTZ survient chez les sujets indemnes de tout passé pathologique : jamais d'antécédents héréditaires quand ceux-ci sont notés, pas d'antécédents personnels, ou tout au moins,

si disparates que nous n'avons pas pu les relier (entérite, maladies infantiles, diarrhée, bronchite). Tous ces enfants sont normaux, robustes, sauf le sujet de TAPIA et ALONSO qui est étiqueté : enfant chétif. La seule chose qui présente un certain intérêt est une tendance aux amygdalites, au catarrhe. On retrouve également cette même tendance chez l'adulte, et c'est aussi le seul antécédent que l'on puisse relever, le plus souvent. Jamais nous n'avons vu signaler les signes de rachitisme, de lymphatisme, sur lesquels TURCK insistait.

	Age	Sexe	Nationalité
Darré	3 ans $\frac{1}{2}$	m.	Française
Dufourt	12 ans	f.	Française
Bantz	4 ans $\frac{1}{2}$	m.	Allemande
Carran	3 ans	m.	Sud-Américaine
Tapia et Alonso	15 ans	m.	Espagnole
Dayton.....	7 ans	f.	Américaine
Bigler et Brennemann .	6 ans	f.	Américaine
Bahonneix et Miget ...	5 ans	f.	Française
Empey et Proescher...	3 ans $\frac{1}{2}$	m.	Américaine
Pouyet.....	9 ans	m.	Française

Nous ne pouvons tenir compte de l'observation de LIPINSKI et ARTMOSKOWA concernant un enfant qui guérit avec perte de substance du voile. Aux dires de l'entourage, il se serait agi d'une affection épidémique ayant atteint une vingtaine d'enfants. Nous n'avons pu avoir cette observation *in extenso*.

DÉBUT

Au début, on ne peut noter que des signes d'atteinte générale.

C'est, au premier plan, l'*asthénie*.

C'est une asthénie fort marquée qui précède parfois de plusieurs semaines l'apparition de tout autre signe. C'est une lassitude insurmontable, une fatigabilité si évidente, que, presque chaque fois, les parents du petit malade le signalent et s'en étonnent. Elle va en s'accroissant progressivement pendant quelques jours, quelques semaines, et c'est encore elle, qui dominera les signes généraux de la période d'état. Cette asthénie s'accompagne volontiers de pâleur, d'amaigrissement, d'anorexie, parfois de fièvre (CARRAN), de courbatures, d'indifférence, d'irritabilité.

Il n'y a pas de signes de localisation. Deux fois seulement (CARRAN, TAPIA et ALONSO) sont signalées des douleurs à la gorge, mais sans angine. Des douleurs articulaires, des troubles digestifs, peuvent accompagner les signes généraux.

Une seule fois, il y eut un début brutal : dans notre observation. En tout cas, même quant l'asthénie, la pâleur, ont précédé de longtemps les autres signes.

c'est brusquement, en quelques heures, en peu de jours, que le petit malade entre en pleine évolution.

A côté de ce début progressif suivi d'une évolution brusque, EMPEY et PROESCHER nous montrent un début en plusieurs étapes. Cette évolution particulière, et qui reste isolée, doit être mise tout à fait à part.

PÉRIODE D'ÉTAT

Que le malade soit parvenu plus ou moins rapidement à la période d'état, le tableau clinique est toujours le même, dominé par :

— Un état général très touché (signes de toxoinfection grave).

— Des lésions ulcéro-nécrotiques, bucco-pharyngées en général et dont les caractères sont des plus curieux.

Le petit malade est pâle, abattu, fébrile. La température est très élevée, atteignant fréquemment 40°, elle reste toujours au-dessus de 38°. Sa courbe peut esquisser un plateau, ou au contraire, dessiner des clochers très irréguliers. A part le cas de EMPEY et PROESCHER, dont nous avons déjà relevé le mode évolutif très particulier, et qui fit trois accès fébriles à quelques semaines de distance, la fièvre ne cède pas et l'allure générale de la courbe de température est, le plus souvent, ascendante.

La pâleur est notée dans presque tous les cas ; elle est toujours nette même lorsque l'anémie est légère ou même nulle. C'est une pâleur cirreuse, jaunâtre,

indépendante de l'existence d'ictère qui n'est relevé qu'une fois dans nos observations.

L'abattement est toujours profond, parfois, c'est une prostration intense, pouvant aller jusqu'au semi-coma. C'est un état semblable à celui du typhos typhique, cependant, ici, la lucidité est toujours parfaitement conservée. Cet abattement est le prolongement de l'asthénie dont nous avons déjà vu l'importance comme signe prémonitoire. Ici encore, l'asthénie est si marquée qu'elle ne permet même pas toujours au malade de remuer les membres et peut, à un examen superficiel, faire penser à une paralysie. D'autres fois, nous voyons un malade parfaitement présent, ne répondant que par monosyllabes ou à voix basse. Une fois seulement, nous voyons s'installer du délire, une légère stupeur (TAPIA et ALONSO).

L'état général va toujours s'aggravant, la dyspnée s'installe (DARRÉ, CARRAN).

L'haléine fétide, d'odeur putride, de ces malades, frappant dès l'abord fait, dès le premier instant, deviner l'angine, seul signe objectif de cette maladie.

Lésions ulcéro-nécrotiques.

Elles ne sont pas toujours contemporaines du début de la toxi-infection puisque nous les voyons apparaître, chez BIGLER et BRENNEMAN, 4 à 5 jours après l'apparition de l'affection. Dans tous les autres cas, au contraire, elles sont précoces.

Leur siège est, presque toujours, bucco-pharyngé. Les amygdales sont, le plus fréquemment, atteintes, soit une seule, soit toutes deux. Le plus souvent, elles sont atteintes en premier, si elles ne sont pas atteintes seules. Une seule fois, nous voyons manquer l'atteinte de l'amygdale, c'est dans le cas d'EMPEY et PROESCHER, où l'on n'y note qu'un gonflement. Dans ce cas, d'ailleurs, le siège des lésions de sphacèle n'est pas bucco-pharyngé.

Les piliers, le voile, la luette, le fond du pharynx peuvent être pris également. Le processus nécrosant peut gagner aussi la bouche, s'attaquer aux gencives et aux joues. La langue est respectée, en général. Toutes les muqueuses du tube digestif peuvent être prises, d'ailleurs, à différentes hauteurs.

Cliniquement, nous voyons déceler un ulcère rectal dans l'observation d'EMPEY et PROESCHER, ulcère siégeant en dedans du sphincter, sur la paroi antérieure du rectum. Dans d'autres observations, c'est à l'autopsie seulement qu'on découvre de petits ulcères disséminés sur l'œsophage, sur la paroi gastrique (BABONNEIX et MIGET). Cette localisation œsophagienne a été déjà signalée par SCHULTZ en 1923. Dans notre observation, nous voyons notée une diarrhée noirâtre. Ne pourrait-elle pas être le témoin d'une plaque nécrotique de l'intestin ?

Les autres organes ne sont guère atteints par la nécrose. Dans le protocole si minutieux et si détaillé de l'observation d'EMPEY et PROESCHER, ces auteurs signalent des foyers de nécrose « histologiques », car

ils n'ont été vus qu'au microscope. Ils sont retrouvés dans la couche corticale des capsules surrénales, dans le foie. Mais ces atteintes ne sont jamais manifestées par un trouble fonctionnel de ces organes pendant le cours de l'affection.

Jamais nous ne voyons d'atteinte de la peau comme il a été signalée chez l'adulte (FRIEDMANN, BALTZER).

Ces ulcérations peuvent être multiples chez un même malade.

Au début, d'après les auteurs on ne verrait qu'un érythème, qu'une tuméfaction locale se recouvrant peu à peu d'un exsudat blanchâtre, pultacé, visqueux ou pseudo-membraneux.

Dans les observations d'enfants que nous citons, jamais on n'a pu assister au début de l'angine. Peut-être la tuméfaction amygdalienne de l'enfant observé par EMPEY et PROESCHER était-elle un premier stade de processus sphacélique.

Quoiqu'il en soit, rapidement, l'ulcère est constitué, creusant les amygdales, mordant sur les piliers, le voile. Parfois, toute la gorge est prise ; elle se recouvre de fausses-membranes sanieuses, d'odeur infecte ; çà et là, sont des escarres noirâtres. C'est souvent un aspect qui fait penser à l'angine de VINCENT. Jamais, chez l'enfant, on n'a retrouvé de fuso-spirille. Fait curieux, cette angine ulcéreuse saigne peu : les gencives elles-mêmes peuvent être décollées mais saignent à peine, contrairement à ce qui arrive au cours des stomatites et angines des leucémies aiguës.

Cette nécrose est rapidement extensive. En surface, nous avons vu qu'elle atteint toute la gorge, la bouche, le pharynx. En profondeur, le sphacèle peut envahir toutes les couches cellulaires : « les ulcérations envahissent les régions voisines, se rejoignent et poursuivent au delà leur destruction ; les vaisseaux ne leur résistent pas, tous les tissus se nécrosent et saignent ; seule, l'évolution très courte de la maladie empêche de grands désordres de se produire » (CHALLIER, MARTIN et NAUSSAC). SCHULTZ signale, en effet, un cas de perforation du voile du palais.

Sans pouvoir signaler chez l'enfant des lésions aussi importantes, on est frappé qu'aucune barrière, aucune réaction ne vienne s'opposer au processus nécrotique et limiter, circonscrire les dégâts.

Il n'y a pas d'adénopathies, ou de bien légères, ce qui étonne devant un tel aspect de gorge. Jamais, il ne se forme de pus.

Les lésions ulcéro-nécrotiques forment, à elles seules tout le tableau clinique ; un examen approfondi du malade ne relève que bien peu d'autres signes, tous inconstants et de valeur secondaire.

Nous venons de signaler l'absence de ganglions tributaires de l'angine ; il n'y a aucune autre hypertrophie ganglionnaire, tous les groupes, sont normaux. Dans nos observations nous ne voyons signalée que trois fois, une très légère adénopathie, deux fois, il s'agissait d'une réaction cervicale (EMPEY et PROESCHER) ou d'une réaction sous-mentale

(BABONNEIX et MIGET) ; une seule fois, c'était une atteinte plus généralisée : cervicale, inguinale et épitrochléenne (BIGLER et BRENNEMANN, obs. II). Jamais l'adénopathie n'est importante et ne s'impose à l'attention du médecin.

Les organes hématopoïétiques, ne présentent, en effet, cliniquement, aucune modification. La rate est bien rarement augmentée de volume, sauf dans notre observation où la sphénomégalie était assez importante. Quand cette hypertrophie est signalée, elle est des plus modérée et passagère. (EMPEY et PROESCHER, BIGLES et BRENNEMANN, BANTZ). Nous avons déjà vu que plusieurs auteurs ne voient là, qu'un banal signe d'infection.

Le foie est normal également ou déborde peu les fausses-côtes.

L'examen somatique ne révèle rien d'autre le plus souvent. C'est rarement que l'on retrouve un murmure systolique à la pointe du cœur, ou des signes pulmonaires ; nous n'avons pu, en effet, retrouver chez l'enfant, les broncho-pneumonies terminales, si souvent signalées chez l'adulte ; seul, CARRAN note une « congestion du poumon droit ». Les systèmes nerveux, génito-urinaires sont indemnes. Pas d'ictère avec cholémie, c'est tout au plus, si parfois, l'on note une pâleur jaunâtre des téguments.

Les articulations, sont, par contre, atteintes de temps en temps ; ce ne sont, dans ce cas, que de vagues arthralgies sans tuméfaction.

Les éruptions peuvent se voir, elles étaient im-

portantes dans le cas de DUFOUT ou l'on trouve associés : érythème, papules, nodules, phlyctènes. BIGLER et BRENNEMANN n'ont pas vu d'éruption, mais ils signalent un œdème de la face et des lèvres.

Beaucoup plus importantes sont les ecchymoses, purpuras et pétéchie. Nous les retrouvons dans six observations. Ces éléments sont, à vrai dire, discrets : soit quelques pétéchie disséminées sur le thorax (BANTZ) soit légères ecchymoses aux points de prise de sang. Elles soulignent, associées à quelques hémorragies (épistaxis, gingivorragies, saignement de l'amygdale ; plus rarement, vomissements ou diarrhée noirâtre), une atteinte de la crase sanguine bien spéciale aux observations d'enfants. WERNER SCHULTZ insistait sur l'absence de ces troubles et en faisait un signe négatif important, mais dans la plupart des cas, nous les avons retrouvés quoique nos observations présentant, par ailleurs, un type assez pur d'agranulocytose essentielle. Seuls, les cas de DUFOUT, CARRAN et BANTZ sont indemnes de ces constatations.

Syndrome hématologique.

La pâleur de ces malades, leurs lésions ulcéro-nécrotiques amènent le clinicien à faire un examen de sang. Souvent, les auteurs racontent qu'ils ont pensé, tout d'abord, à une leucémie ; d'autres ont, d'emblée, pensé à l'agranulocytose.

C'est la formule sanguine qui affirme le diagnostic.

Elle est, un effet bien particulière. Elle montre une leucopénie des plus accentuée, et parmi ce faible nombre de globules blancs, les observateurs ont peine à retrouver de rares polynucléaires ; si l'on suit l'évolution des formules ces chiffres ne font que décroître encore jusqu'à la mort.

La leucopénie est nette, sans atteindre chez l'enfant les limites extrêmes qu'on lui voit atteindre chez l'adulte où les globules blancs ne sont plus parfois que quelques centaines par millimètre cube. Ici, sauf le cas de DAYTON (600 G. B.) ces leucopénies sont moins effrayantes.

Quelques-uns des chiffres leucocytaires sont presque normaux (BANTZ, CARRAN, LANGERON), l'un même est trop élevé (BABONNEIX et MIGET), mais tombe rapidement. Nous allons voir que ces chiffres sont dus à un certain degré de mononucléose.

En effet, bien plus impressionnante que la leucopénie est la polypénie qui aboutit à une disparition presque complète des granulocytes.

Si l'on considère d'abord leur proportion, on voit que ces cellules ne sont plus, quand elles existent qu'au taux de 1 à 17 % , pour leur pourcentage le plus élevé au lieu de 60 à 70 %.

Leur nombre absolu est encore plus frappant. Si l'on se souvient que chez le sujet normal, il y a environ 5.000 polynucléaires par millimètre cube (LAUBRY et MARCHAL). Dans nos observations, nous trouvons les chiffres suivants, assez éloquents par eux-mêmes :

Observation Darré	138	par mm ³
— Dufourt	123	—
— Bantz	0	—
— Langeron	102	—
— Babonneix et Miget	1.870	—
— — puis	560	—
— Empey et Proescher	336	—
— — puis	56	—
— Bigler et Brennemann	40	—
— — puis	20	—
— Carran	360	—
— Tapia et Alonso	744	—
— Dayton	12	—

Le mot agrunolocyte prend ici un sens bien vivant. Les polynucléaires sont si rares sur les lames de sang qu'il a toujours fallu plusieurs lames pour établir leur taux ; ils sont véritablement perdus au milieu des hématies.

Cette pénurie se fait surtout aux dépens des polynucléaires neutrophiles ; Cette polypénie est, avant tout, une neutropénie. Les éosinophiles sont rares mais, plusieurs fois nous en voyons mentionner 1 ou 2. CARRAN retrouve même un basophile pour 200 globules blancs. Toutes nos observations ont eu une issue fatale, nous ne pouvons donc apporter ici un argument en faveur de l'opinion qui veut qu'une éosinophilie relative soit un élément de bon pronostic dans un tableau d'agranulocytose.

L'aspect de ces polynucléaires est souvent assez banal. Chez l'adulte, les auteurs ont insisté sur ce fait que l'on voyait surtout des formes vieilles, rarement des formes jeunes, et jamais de myélocytes.

Dans le cas d'EMPEY et PROESCHER, ceux-ci insistent au contraire, sur le fait que les polynucléaires étaient, presque tous de formation récente, ils ont même vu quelques myélocytes et quelques myéloblastes.

BENHAMOU, par ses épreuves à l'adrénaline, a montré, chez l'adulte, le manque de cellules jeunes : la contraction des organes hématopoïétiques ne déterminant qu'une leucocytose très relative à 6-7.000, alors que, chez l'adulte normal, on n'arrive à compter de 20 à 30.000 leucocytes après injection d'adrénaline. Cette leucocytose relative est surtout faite de cellules déformées, de noyaux aberrants sans protoplasme, d'ombres ou débris protoplasmiques, chassés par l'adrénaline ; ce sont de véritables « cadavres de leucocytes ». Cette épreuve semble montrer que la source granulocytaire est tarie. Elle détruit, en effet, l'idée d'une leucopénie, d'une poly-pénie de répartition, elle détruit également, l'idée d'une lyse périphérique des polynucléaires.

L'arrêt de la fonction granulopoïétique peut être vérifiée cliniquement par l'épreuve de la microponction du sternum, nous y reviendrons.

L'évolution de cette granulopénie est rapide. Elle se fait d'un seul coup, et une fois constatée, elle s'accentue très rapidement ; ce fait est, sans doute, lié à la brièveté de la vie des polynucléaires.

Les autres modifications sanguines sont moins intéressantes car elles ne sont pas constantes.

Étudions d'abord, les mononucléaires, pour en

terminer avec les globules blancs. Nous considérerons en bloc les monocytes et les lymphocytes, leurs proportions particulières ne nous ayant pas paru modifiées. D'ailleurs, il est assez difficile, à ce point de vue, de comparer les formules : le point de départ entre les monocytes et les lymphocytes n'est sans doute pas le même pour tous les auteurs et pour tous les pays. Le bloc mononucléé est souvent augmenté. Normalement, il doit compter environ 2.000 éléments au millimètre cube. Nous le voyons :

Diminué deux fois :

Dayton	588
Dufourt	1.024

Normal trois fois :

Bigler et Brennemann	1.950
Empey et Proescher	2.391
Tapia et Alonso	2.356

Augmenté cinq fois :

Darré	2.944
Langeron	3.979
Babonneix et Miget	9.130
— puis	3.440
Carran	4.368
Bantz	6.700

Cette monunocléose est assez curieuse comparée à la pauvreté granulocytaire. S'agit-il d'un phénomène de compensation (TURK). Dans le cas d'EMPEY et PROESCHER, il y a même eu ébauche de réaction embryonnaire.

L'aspect des leucocytes non granuleux dans l'a-

granulocytose est normal. TURK, BENHAMOU ont vu des formes de colorations anormales en plus ou en moins. Nous n'avons pas vu signaler ces détails chez l'enfant.

C'est à dessein que nous avons fait une large part aux modifications des globules blancs, si importants et si caractéristiques.

Classiquement, ils devraient être seuls atteints. Les globules rouges seraient indemnes. Tout au plus, aurait-on observé une anémie légère restant toujours supérieures à 3.000.000 par millimètre cube. Dans nos observations, l'anémie est peu marquée, mais dépasse assez peu ce stade. Nous ne voyons que deux cas : BABONNEIX et MIGET, BIGLER et BRENNEMANN, arriver au taux de l'anémie grave, au-dessous de 2.000.000.

Les hématies sont normales d'aspect, pas d'anisocytose, de poikilocytose, ni de polychromatophilie. EMPEY et PROESCHER ont vu quelques hématies nucléées. Nous avons vu, par ailleurs, que sur toutes la formule sanguine, ils ont observé des éléments jeunes. Ce point pourrait s'expliquer par le fait que la maladie a évolué en plusieurs étapes entre lesquelles il y avait régénération sanguine. En tout cas, alors que nous voyons la leucopénie et la polypénie s'exagérer sans cesse au cours de l'évolution, le nombre des globules blancs reste sensiblement le même. Il est constant au cours de l'affection.

La valeur globulaire n'a pas été assez souvent

notée pour que nous puissions en tirer de conclusions. Nous ferons la même remarque quant à la vitesse de sédimentation.

L'hémoglobine est toujours fort diminuée. Dans aucune de nos observations, elle ne monte à plus de 70 % et nous la voyons une fois à 10 %.

Les plaquettes ont été deux fois comptées. Elles étaient diminuées.

Le temps de coagulation est toujours normal.

Le temps de saignement est deux fois allongé.

Nous n'avons vu, nulle part, chez l'enfant, signaler la microponction du sternum. Cette épreuve, à faire au lit du malade, permettant une constatation des lésions anatomo-pathologiques nous paraît pourtant extrêmement intéressante.

La microponction montre une moelle osseuse pauvre en cellules ou les polynucléaires et les myélocytes sont presque totalement absents, tandis que les hématies sont normales à tous leurs stades. Il existe une légère prolifération lymphoïde.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES

Chez ces petits malades, des recherches ont été faites pour mettre en évidence une étiologie quelconque, et plus particulièrement, une étiologie infectieuse, puisque le tableau clinique y fait penser.

Des frottis, et même des cultures de prélèvements de gorge, sont faits à plusieurs reprises. Aucun de ces examens n'apporte de faits concluants : c'est toujours la même réponse, flore banale, variée, pas de bacilles diphtériques, pas de fuso-spirilles.

Dans notre observation, un premier examen avait montré la présence d'un bacille diphtérimorphe, des examens ultérieurs se sont montrés négatifs. Il s'agissait, vraisemblablement, d'une erreur.

Des hémocultures ont été faites dans quatre des observations que nous avons recueillies. Elles n'ont pas davantage donné de précision sur un agent microbien possible. Les unes sont négatives ; d'autres (BIGLER et BRENNEMANN) sont tardivement positives, quelques jours avant la mort, et bien peu significatives, faites dans la période agonique.

Dans l'observation de TAPIA et ALONSO, l'hémo-

culture a été faite en milieu aérobie et anaérobie, elle est restée stérile.

Nous ne tiendrons pas compte des hémocultures *post, mortem* de sang de cadavre (obs. de EMPEY et PROESCHER où l'hémoculture fut négative pendant la vie et positive après la mort ; on vit pousser du *bacillus aerogenes capsulatus* que l'on retrouva, d'ailleurs, dans un ulcère nécrosé du rectum).

ÉVOLUTION

L'évolution d'une telle affection, chez l'enfant, se fait rapidement et inéluctablement vers la mort. La terminaison fatale était la fin obligée d'une maladie de WERNER SCHULTZ quand cette affection fut décrite. En 1929, l'auteur revint sur ce fait précis et accepta la possibilité de guérison que certains cas étaient venus prouver. Malheureusement, chez l'enfant, nous n'avons pas retrouvé cette heureuse éventualité, des faits ultérieurs montreront peut-être, sa possibilité.

Cette évolution est progressive, et l'aggravation est plus marquée de jour en jour. Tous les signes y participent : syndrome toxi-infectieux, lésions ulcéro-nécrotiques, manifestations hématologiques. La fièvre monte, l'asthénie s'accroît, la pâleur est de plus en plus marquée, les nécroses s'étendent et se creusent, la leucopénie s'effondre encore et les rares polynucléaires tendent à disparaître sur les compte rendus des numérations sanguines.

C'est l'agranulocytose elle-même, qui emporte le malade ; ici, une infection secondaire terminale est rare ; peut-être, l'épisode ultime a-t-il été pulmonaire

chez CARRAN. En tout cas, cette éventualité est beaucoup moins fréquente que chez l'adulte.

Nous n'avons pas davantage retrouvé un fait signalé par CHALIER, MARTIN et NAUSSAC : la thérapeutique mise en œuvre arrive à remonter le chiffre des globules blancs et des polynucléaires, mais le syndrome infectieux n'est pas influencé et emporte le malade.

La durée de l'affection est courte, tout au moins son épisode aigu terminal. En effet, si nous voyons les cas de DARRÉ, DUFOURT, et DAYTON évoluer en 5 à 10 jours, par contre, les autres cas se prolongent beaucoup plus. Si l'on tient compte des prodromes, on trouve fréquemment une durée totale de deux à trois mois. Mais, à partir des moments où l'agranulocytose est constatée, l'évolution se précipite et la mort survient en quelques jours, quinze au maximum.

Nous avons déjà signalé, mais nous y insistons encore, qu'aucune barrière ne vient s'opposer à cette évolution implacable ; il ne se forme pas de pus (les polynucléaires sont absents de l'organisme) il n'y a pas de ganglions.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'autopsie n'a pas été faite souvent chez les enfants morts de maladie de WERNER SCHULTZ. Les quelques résultats que nous avons concordent en tous points avec ceux observés chez l'adulte. Les lésions anatomo-pathologiques sont absolument les mêmes.

Ces examens sont du plus haut intérêt et ce sont eux qui viennent, en dernier ressort, résoudre un diagnostic hésitant pendant la vie. Il s'agit, avant tout, de l'examen de la moelle osseuse, si celui-ci n'a pas été pratiqué pendant la vie par micro-ponction du sternum.

La moelle osseuse est pâle, grasseuse. A la coupe, on la trouve déshabillée. La charpente subsiste, intacte, mais les polynucléaires sont absents ; de place en place, on en retrouve un ou deux, isolés. Ces quelques polynucléaires sont de vieilles cellules, où on ne retrouve aucune forme jeune pas le moindre myélocyte granuleux.

Les autres cellules sont normales, les globules rouges semblent normaux, on rencontre quelques hématies nucléées. Les mégacaryocytes ne présentent également rien de particulier quant à leur nombre et à leurs aspects. Certains auteurs les considèrent

comme les cellules formatrices des thrombocytes, il n'est donc pas étonnant qu'ils restent immuables.

Ils n'est pas rare de voir des lymphocytes dans la moelle osseuse : LEUCHTENBERGER et KOMMERELS y ont même vu des follicules lymphoïdes.

Nous ne reviendrons pas sur la description des ulcérations. Nous avons déjà tenté de le faire. Histologiquement, ce sont des lésions de nécrose, la zone nécrotique est taillée à l'emporte-pièce dans les tissus sains à la surface desquels on peut apercevoir des lambeaux d'épithélium desquamé. Ces nécroses reposent sur une double couche (CHALIER, MARTIN et NAUSSAC). La première est constituée par des micro-organismes ; c'est un véritable lit de bactéries. La deuxième est faite de cellules rondes, ce sont presque uniquement des lymphocytes. Il n'y a pas de polynucléaires et ce fait donne à la coupe un aspect inattendu.

Les viscères sont peu atteints. La rate est parfois augmentée de volume. Au microscope, on n'y voit qu'un peu de congestion et fréquemment de la sclérose. Elle peut être, comme tous les autres viscères, le siège de petites plages de nécrose.

Le foie est parfois un peu augmenté de volume. Il est mou, pâle. A la coupe, on y trouve quelques amas de nécrose. Dans notre observation, on trouve un début de cirrhose interinsulaire. Le plus souvent, ce sont des lésions d'hépatite banale.

Les ganglions sont normaux ou rarement présentent des lésions tuberculeuses (BABONNEIX et MIGET).

Les poumons peuvent présenter diverses lésions d'infection secondaire.

Le rein, les capsules surrénales sont normaux quoique pouvant présenter quelquefois de petits foyers de nécrose.

Sur aucun des viscères, il n'y a de lésions caractéristiques.

Sur les muqueuses digestives, on trouve de nombreuses ulcérations.

On remarque à plusieurs reprises une légère prolifération endothéliale.

De ces observations on peut tirer plusieurs conclusions :

L'absence ou la rareté des polynucléaires et des myélocytes granuleux qui ne sont retrouvés dans aucun organe.

Il n'y a pas davantage de suppuration, aucune barrière ne vient limiter ces lésions envahissantes. Une ébauche de défense est faite par le système réticulo-endothélial.

On constate la présence de petits foyers de nécrose, visibles seulement au microscope, mais disséminés dans tout l'organisme.

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC font encore une remarque : c'est la présence constante d'hémorragies internes, suffusions sanguines discrètes (sous-pleurales, sous-péricardiques), la fréquence d'embolies bactériennes, disséminées un peu partout et d'origine, vraisemblablement, agonique.

AGRANULOCYTOSE D'ÉTIOLOGIE CONNUE

Un grand nombre d'observations ont été publiées sous le titre d'agranulocytoses, nous en avons recueilli une trentaine chez l'enfant.

L'agranulocytose dans ces cas a été provoqué par un toxique ou des agents physiques,

— par une infection soit générale,
soit locale.

Certes, il en est parmi elles qui présentent un tableau clinique bien superposable à celui décrit par Werner SCHULTZ, leur étiologie précise les en distingue. Peut-être y en a-t-il quelques-unes qui seront plus tard assimilées à ce que nous appellerons encore l'agranulocytose essentielle, quand on aura trouvé l'agent causal de celle-ci ; jusque-là nous ne pouvons que les mettre à part. D'ailleurs, à côté de ces observations dont le tableau clinique est assez complet, nous pouvons en voir d'autres d'origine identique, qui n'ont comme point commun avec la maladie de Werner SCHULTZ que la polypénie ; ceci est suffisant pour les en séparer.

Ces agranulocytoses secondaires sont pronostic moins grave que les agranulocytoses essentielles.

Agranulocytoses toxiques.

Nous avons retrouvé quatre observations d'agranulocytose d'origine toxique :

— deux sont consécutives à un traitement anti-syphilitique ;

— une est survenue à la suite d'administration d'arsénite de potasse ;

— une est due à un traitement par les rayons X.

La première est une observation américaine. Il s'agit d'une petite négresse traitée au sulfarsénol.

OBSERVATION DE KATHARINE DODD ET WILKINSON.

C. D..., fillette de couleur, âgée de 11 ans. Elle est amenée à l'hôpital pour un examen car on soupçonne une hérédosyphilis; c'est une enfant peu développée, mais qui ne présente aucun stigmate de hérédosyphilis. Les réactions de WASSELMANN et KAHN sont positives. L'enfant reçoit 0 gr. 010 de sulfar intra-veineux par kilogramme de poids. La semaine suivante : 0 gr. 015 par kilogramme, de même durant 3 semaines. Le traitement est bien supporté. La 4^e semaine l'enfant vient seule au traitement et dit, après avoir reçu son injection qu'elle est restée au lit ces jours derniers et qu'elle souffre du côté.

La température est normale, l'enfant est en bon état. Mais :

- le foie est augmenté et mou,
- quelques ganglions en divers points,
- dans la gorge, un enduit grisâtre.

On conseille l'entrée à l'hôpital en pensant à un accident dû au sulfar.

L'enfant est admise le jour suivant :

Température	101° F
G. B.	4.450
Polynucléaires.....	peu nombreux

Les jours suivants :

Température	101° F à 102° F
G. R.	4.250.000
G. B.	4.450
Hémoglobine.....	80 %

L'enfant va mieux.

L'hémoculture et la réaction de WIDAL sont négatives.

L'index ictérique est normal.

5 jours après l'admission :

Température à 105° F	
Gorge rouge et douloureuse	
G. B.	4.500
Polynucléaires	complètement disparus

Il survient une éruption papuleuse. Les paumes et le dessous des pieds ont rouges.

L'angine et les éléments cutanés, la température élevée font penser à la scarlatine, et on met sur le compte de l'infection le chiffre bas de globules blancs et l'absence de polynucléaires.

Malgré les traitement mis en œuvre il n'y a pas d'amélioration.

La culture de la gorge montre du staphylocoque.

Le 6^e jour la déglutition devient impossible.

Le 8^e jour :

105° degré F	
G. B.	2.350

On fait une transfusion de 250 grammes de sang citraté.

Une enflure de la paroi postérieure du pharynx fait croire à un abcès péri-amygdalien qu'on incise sans résultat.

Le 9^e jour : On veut faire une numération des globules blancs :

Sur toute la lame, on ne voit que 8 cellules, dont 3 cellules blanches qui sont des lymphocytes. Diminution des plaquettes.

Aucune hémorragie.

Mort 10 jours après la dernière injection de sulfar.

Autopsie :

— Gros foie de structure sensiblement normale.

— Broncho-pneumonie.

— Aplasie presque complète de la moelle osseuse, intéressant surtout les myéloplastés.

Cette observation est intéressante pour plusieurs raisons : la dose de toxique injectée était moyenne nullement exagérée ; dès la 3^e injection, l'enfant a des malaises, une 4^e injection entraîne une intoxication mortelle. S'agit-il là d'une sensibilité particulière du sujet ? Le point est discutable. En effet, beaucoup d'auteurs, s'accordent à reconnaître qu'une dose de 0 gr. 01 par kilogramme de doit pas être donnée d'emblée, mais seulement à partir de la 4^e injection.

L'agranulocytose ainsi déterminée est assez semblable à l'agranulocytose essentielle :

— état général grave ;

— lésions ulcéro-nécrotiques (peu extensives, il est vrai) ;

— leucopénie avec polypénie.

Le sulfarsénol s'est attaqué ici, uniquement à la série blanche, pas ou peu de troubles des globules rouges, des thrombocytes, aucun signe d'intoxication.

L'observation suivante, très récente, est consécutive à l'administration d'acétylarsan.

OBSERVATION DE PETIT.

Danielle M., née le 12 février 1924 à Paris. Le père est atteint d'une chorio-rétinite syphilitique ; le médecin juge utile de faire à l'enfant une série de 10 piqûres d'acétylarsal.

Le 1^{er} janvier 1933, 1 mois après la dernière injection, l'enfant commence à se sentir fatiguée et perd l'appétit. Le 5 janvier : elle fait une chute et il apparaît à la partie supéro-interne de la jambe gauche une ecchymose très marquée de la surface d'une pièce de 5 francs.

Le 9 janvier : angine pultacée, température 39°, le lendemain température 39°7 ; le médecin voit des amygdales grosses, peu enflammées, mais parsemées de taches ecchymotiques ; il en est de même sur la luette et la face interne de la joue gauche.

Pas de ganglions,
rate normale.

On prescrit une injection d'anthéma et de l'hépatrol.

Dans l'après-midi surviennent 2 ou 3 épistaxis.

Le 10 janvier : examen de sang :

G. R.	2.200.000
G. B.	3.200
Hémoglobine	50 %

Polynucléaires neutrophiles	10
— basophiles.....	1
Lymphocytes	47
Monocytes	62

Temps de saignement : 19 minutes.

Le 11 janvier : Une violente épistaxis le soir n'est pas arrêté par les tamponnements : saignement en nappe. On mande un oto-rhino-laryngologiste qui ne réussit pas à arrêter l'hémorragie.

Le professeur LEMAITRE est appelé, il conseille la ligature de la carotide externe. Auparavant on fait une transfusion de 150 grammes.

Examen de sang :

G. R.	2.385.000
G. B.	3.200
Hémoglobine.....	10 %
Polynucléaires neutrophiles	15
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	43
Monocytes	42

Jusqu'au début de février, état fébrile à grandes oscillations, mais température très irrégulière, courbe désarticulée sans aucune systématisation. Epistaxis le 17, le 25, et le 28 janvier.

Examen de sang le 17 janvier :

G. R.	2.700.000
G. B.	3.400
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires neutrophiles	3
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	41
Monocytes	46

Pendant cette période traitement à l'hépatrol, au nucléatol et radio-thérapie des os longs sur le conseil de P. E. WEILL. Transfusions le 17, 25, 28, 30 janvier et 3 février.

Examen de sang le 23 janvier :

G. R.	1.296.000
G. B.	1.600
Hémoglobines	40 %
Polynucléaires neutrophiles	7
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	32
Monocytes	61

Examen de sang le 31 janvier :

G. R.	2.806.000
G. B.	7.200
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires neutrophiles	16
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	10
Monocytes	74
Temps de coagulation : 20 minutes	

Examen de sang le 1^{er} février :

G. R.	2.185.000
G. B.	5.600
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires neutrophiles	17
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	8
Monocytes	75

Examen de sang le 14 février — :

G. R.	2.805.000
G. B.	7.200
Polynucléaires neutrophiles	21
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	16
Monocytes	60
Myélocytes	1
Formes de transition	2

Examen de sang le 21 février :

G. R.	2.215.000
G. B.	4.800
Hémoglobine	60 %
Polynucléaires neutrophiles	25
— basophiles	0
— éosinophiles	1
Lymphocytes	14
Monocytes	58
Myélocytes	1
Formes de transition	1

En février, l'état général s'améliore, les transfusions sont continuées, la pâleur diminue, l'appétit revient. A partir du 23 février, 2 petites hémorragies gingivales, jusque-là fréquentes, disparaissent. Les promenades sont reprises. Vers le milieu d'avril survient un œdème de la face qui reste inexpliqué.

Examen de sang le 3 mars :

G. R.	3.000.000
G. B.	6.800
Hémoglobine.....	60 %

Polynucléaires neutrophiles . . .	18
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	12
Monocytes	70

Examen de sang le 15 mars :

G. R.	3.032.000
G. B.	4.800
Hémoglobine	60 %
Polynucléaires neutrophiles . . .	28
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	6
Monocytes	65
Formes de transition	1

Examen de sang le 10 avril :

G. R.	3.632.000
G. B.	2.300
Polynucléaires neutrophiles	41
— basophiles	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	7
Monocytes	47
Formés de transition	3

Le 5 mai apparaît un purpura généralisé avec ecchymoses amygdalienne et hématomes au moindre coup.

Examen de sang le 6 mai :

G. R.	3.560.000
G. B.	9.200
Hémoglobines	70 %

Polynucléaires neutrophiles ...	45
— basophiles.....	0
— éosinophiles	0
Lymphocytes	9
Monocytes	46
Temps de saignement :	30 minutes

Jusqu'au 20 mai l'état de la malade reste sans changement.

Examen de sang le 20 mai :

G. R.	3.200.000
G. B.	3.200
Polynucléaires neutrophiles	43
— basophiles.....	0
— éosinophiles.....	3
Lymphocytes	14
Monocytes	40

Le 21 mai, à la messe apparaît un malaise, l'enfant sort, se sent mieux, rentre, la mère voit alors se produire une déviation de la tête et des yeux vers la gauche. On rentre à la maison. On couche l'enfant qui entre dans le coma et meurt en conservant cette déviation conjuguée de la tête et des yeux.

Ici, l'agranulocytose n'est qu'un symptôme mis au second plan, noyé dans un syndrome hémorragique qui, d'ailleurs, finit par emporter la petite malade, alors que le symptôme agranulocytose s'améliorait, disparaissait peu à peu : polynucléaires, 45 et 46 % aux deux dernières numérations.

Dans cette observation, le mécanisme de l'intoxication demeure assez obscur. En effet, celle-ci a débuté seulement un mois après la dernière injection d'acétylarsan.

L'arsenic a-t-il joué un rôle direct ou seulement prédisposant dans la genèse de l'affection ?

Son rôle même est-il réel ou doit-on le rejeter ? incriminer seulement le radical benzol comme tendraient à l'admettre certains expérimentateurs ? On sait que les accidents survenus au cours du traitement anti-syphilitique sont surtout imputés au noyau benzénique du médicament, qui n'intervient pas ici. Si l'arsenic est mis hors de cause, l'étiologie reste obscure.

OBSERVATION DE WHEELIHAN.

M. E. S., fille de neuf ans est admise à l'hôpital d'enfants de Milwaukee, service des docteurs KASTNER et ZUERCHER, le 28 juin 1927. Il s'agit d'une jumelle, née à terme, délivrance normale, poids à la naissance 5 livres, nourrie au sein pendant 3 mois, allaitement artificiel ensuite. Ne commence à s'asseoir qu'à 18 mois et ne marche qu'à 3 ans, elle reste toujours faible. Tic musculaire depuis l'âge de 1 mois.

Antécédents : rougeole, coqueluche, amygdalite, amygdaléctomie en octobre 1928.

Examen : 4 dents cariées, pharynx légèrement enflammé, pas d'adénopathie cervicale. Cœur, poumons, foie et rate normaux. Tics musculaires involontaires généralisés.

Température : 102° Fahrenheit, pouls 120, respiration 20.

G. R.	4.770.000
G. B.	14.400
Polynucléaires	62
Lymphocytes	34
Grands mononucléaires.....	3
Formes de transition	1
Hémoglobine.....	80 %

Urines normales.

Ensemencement de nez et de gorge : staphylocoque et streptocoque.

On fait le diagnostic de lésions cérébrales à la naissance avec athétose et pharyngite aiguë.

La pharyngite céda rapidement, mais les mouvements musculaires involontaires persistent malgré le gardénal et l'acide acétylsalicylique.

Des intradermoréactions à la tuberculine sont négatives à la dilution de 0,01 et de 0,10 milligrammes.

Wassermann négatif.

Traitement : Gardénal 0,09 grammes quotidiennement associé à l'arsénite de potasse est commencé le 8 août.

Dose de l'arsénite de potasse : on commence par 6 « minimus » et on augmente d'un « minimus » par jour jusqu'à 36 le 6 septembre.

6 septembre : Albuminurie, les mouvements musculaires augmentent.

7 septembre : On donne encore la dose de médicament le matin, puis l'on cesse.

Au total : l'enfant a reçu 625 « minimus » d'arsénite de potasse (= 0,41 gramme d'arsénite trioxyde en 30 jours).

9 septembre : température 99°. L'enfant se lève, mais elle est irritable, se plaint du bruit autour d'elle. Le soir 104°, pouls 140, respiration 40, céphalée ; visage rouge, pharynx légèrement enflammé, gingivite et dents infectées.

Le jour suivant : température 105°. Céphalée, langue chargée, haleine fétide, inflammation modérée du pilier antérieur, pas de fausses membranes. Les gencives sont rouges et un peu enflées. A la racine de la seconde molaire supérieure gauche, la gencive présente une plaque ulcérée recouverte d'un enduit purulent.

Les éléments de l'angine de VINCENT sont retrouvés dans cette ulcération et dans la bouche.

Ensemencement de gorge : staphylocoque et streptocoque.

Adénopathie sous-maxillaire douloureuse.

Cœur et poumons normaux. Le foie débordé de 7 cm. 5 au dessous du rebord costal, la rate débordé de 5 centimètres.

L'abdomen est distendu, l'enfant est constipée. Aucune raideur, pas de jaunisse.

G. B.	1.800
Lymphocytes	84
Grands mononucléaires.....	4
Polynucléaires neutrophiles	12

La tension artérielle est de 9,6-6,8.

L'examen des yeux se montre négatif.

Urines : Albuminurie, examen microscopique négatif.

4^e jour de la maladie : température 104°.

Hémoglobine.....	48 %
G. R. (anicytose et poikilocytose.)	3.170.000
G. B.	1.300
Lymphocytes	93
Grands mononucléaires.....	4
Polynucléaires neutrophiles	3

Il n'y a pas de types anormaux de globules blancs.

Hématoblastes	216.000
---------------------	---------

Des hémocultures répétées sont négatives.

Le Wassermann est négatif.

Le temps de sédimentation est légèrement augmenté.

La température cède au traitement de l'angine de VINCENT (application locale de novar). La rate n'est plus palpable le 7^e jour, le foie débordé encore de 4 centimètres.

11^e jour : Foie débordant de 1 centimètre. Les ganglions sous-maxillaires ont disparu.

21 septembre : 14 jours après l'arrêt de l'arsénite de potasse l'examen des urines ne décèle pas d'arsenic.

Les lésions bucales guérissent les premières après le traitement local et les numérations sanguines reviennent progressivement à la normale.

Ensemencement de bouche le 3 novembre : Association fuso-spirillaire de VINCENT.

0,4 gramme de sulfar sont injectés chaque semaine pendant 5 semaines, injection intramusculaire ; pas de disparition des éléments de l'angine de VINCENT, pas d'altération sanguine.

18 novembre :

G. B.	7.300
Lymphocytes	35
Grands mononucléaires.....	3
Polynucléaires neutrophiles	62

Ensemencement de bouche : micro-organismes de VINCENT.

Jamais il n'y eut de jaunisse, d'éruption ou d'adénopathies, 15 jours après le début de la fièvre tout était rentré dans l'ordre, sauf quant à la présence des fuso-spirilles de VINCENT dans la bouche. La formule sanguine était normale.

MOUQUIN vient, récemment, d'attirer l'attention sur le rôle possible du barbiturique dans l'étiologie de l'agranulocytose ; dans cette observation l'enfant a pris 0.09 de gardénal par jour pendant 28 jours ; auparavant il en avait déjà absorbé, mais en quantité indéterminée, tout ceci représente une masse assez importante. Cependant, jusqu'ici on n'a jamais

vu les barbituriques agir comme poison sanguin sans l'association du pyramidon.

L'arsenic peut bien être le toxique à incriminer (on l'a vu donner des agranulocytoses par l'intermédiaire de l'acétylarsan : AUBERTIN-BLANKSTEIN et LEHMANN ; du stovarsol : BENHAMOU, TEMNIN et LOFRANI).

OBSERVATION DE PILKINGTON.

ANGINE AGRANULOCYTAIRE COMPLIQUANT UNE MALADIE DE HODGKIN

Fillette de 7 ans, Porteuse d'une maladie de HODGKIN, est admise au King's College Hospital en juillet 1930.

Antécédents : 2 mois auparavant, rougeole suivie d'enflure du cou.

A l'admission on constate de gros ganglions cervicaux bilatéraux, et quelques ganglions axillaires et inguinaux. On trouve également une adénopathie médiastinale. Rate non palpable. On fait une diagnostic de lymphadénome. On commence un traitement par rayons X, le 5 août 1930. On fait une application sur les ganglions une fois par semaine à peu près pendant 1 an, la dose variant de $1/4$ à $1/2$.

En quelques semaines les ganglions se résorbent, à la fin de septembre ils ont disparu.

Le 1^{er} septembre, on commence un autre traitement : liqueur arsenicale pendant près d'un an.

Début août 1930 :

G. R.	5.780.000
Hémoglobine	95 %
G. B.	1.800

Polynucléaires	56,8 %
Lymphocytes	27,6
Polynucléaires éosinophiles	15,2
Mononucléaires	0,4

En octobre :

G. B.	3.000
Polynucléaires	57,2
— éosinophiles	4,4
Lymphocytes	36
Mononucléaires	1,6

Les ganglions du cou sont normaux, l'enfant est en bonne santé ; elle sort de l'hôpital et se porte bien jusqu'en décembre. Elle devient alors très pâle, les ganglions sous-maxillaires augmentent légèrement.

En février 1931 : Les ganglions axillaires et sous-maxillaires sont enflés, ils régressent en avril. L'état général est bon.

En mai : la rate est palpable pour la première fois.

En juin et juillet : nouveaux gros ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux. Ils disparaissent toujours grâce aux rayons X. Mais dès qu'un groupe a régressé un autre groupe apparaît autre part. Pendant tout ce temps l'enfant se porte assez bien pour continuer ses classes.

10 septembre 1931 : L'enfant a un rhume accompagné de fièvre. A l'examen on trouve des râles disséminés dans toute la poitrine, 2 jours après apparaît un enduit blanc sur le pilier antérieur droit.

Le 14 septembre : l'enfant est très malade, aspect d'intoxication, la température est à 403°. L'haleine est fétide ; une membrane blanc sale de la taille d'un shilling recouvre le pilier antérieur droit. On fait le diagnostic clinique de diphtérie (quoiqu'un frottis de gorge fait le 12 septembre ne montrât pas de bacilles de KLEBS-LOEFLER). On pratique

une injection intra-musculaire de 30.000 unités de sérum anti-diphtérique.

Les ganglions cervicaux sont assez gros et mous ; il y a un petit ganglions sous la clavicule droite ; la rate est tout juste palpable ; pas d'autres signes physiques.

16 septembre : La membrane s'étend, elle ne provoque pas de douleur. L'enfant tousse moins, mais l'état général reste inchangé, la température est à 103°.

2 jours plus tard, l'enfant est de plus en plus atteinte, sa respiration devient ample et bruyante.

3 cultures de gorge montrent l'absence de bacilles diphtériques ou de fuso-spirilles de VINCENT, mais la présence d'une infection mixte : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque.

On pense à une angine streptococcique.

21 septembre : état général de plus en plus mauvais, température 103°-104°. La surface lésée de la gorge est de plus en plus grande, atteignant un pouce de diamètre. La membrane se détache, découvre une zone ulcérée et hémorragique.

23 septembre : la membrane est tombée, laissant à nu un ulcère fétide qui saigne. Quelques petites pétéchies sur l'avant-bras droit.

25 septembre :

Hémoglobine	24 %
G. R... ..	1.180.000
G. B. à peine.....	100
Polynucléaires.....	12,5 %
Lymphocytes	87,5
Cellules indifférenciées	1

Les polynucléaires sont très granuleux. On pose le diagnostic d'angine agranulocytaire ; on fait une transfusion de 300 centimètres cubes.

27 septembre : 2^e transfusion de 430 centimètres cubes.
Aucune n'a d'action sur l'état local général. La gorge est très fétide, l'ulcère s'étend, il saigne plusieurs fois abondamment. Broncho-pneumonie terminale.

Mort le 29 septembre.

Dernière numération :

G. R.	1.220.000
Hémoglobine.....	22 %
G. B. à peine.....	50
Plaquettes	45.000
Polynucléaires.....	44 %
Lymphocytes	56 %
Cellules indifférenciées	0,9 %

Le Wassermann était négatif.

L'hémoculture du 22 septembre est restée négative.

Traitement : La malade a reçu :

- 14 Septembre : 30.000 unités de sérum anti-diphtérique
 - 16 Septembre : 20.000 unités de sérum anti-diphtérique
 - 18 Septembre : 10 cm³ de sérum anti-streptococcique polyvalent.
 - 20 Septembre : 10 cm³ de sérum anti-scarlatineux
 - 23 Septembre : 10 cm³ de sérum anti-pneumococcique
- Badigeonnages de gorge à la solution arsenicale.

Autopsie : Vérifie le diagnostic de maladie de HODGKIN.
Au cours de tous les examens on ne retrouve pas de polynucléaires. Pétéchies sur le péricarde et les reins.

Moelle osseuse du tibia : couleur rouge, on y trouve des mégalo blastes et des globules rouges, mais pas de formations myélocytiques.

Multiples érosions de la muqueuse du tube digestif.

L'auteur pense qu'il s'agit là d'une transforma-

tion de la maladie de HODGKIN en agranulocytose. N'est-il pas plus logique de penser que l'agranulocytose est née de l'emploi intensif et prolongé pendant 13 mois des irradiations ? Elles seraient, vraisemblablement, responsables, non seulement du syndrome clinique agranulocytose, mais encore :

de l'anémie ;

de la thrombopénie.

Le tableau clinique est encore ici assez semblable à celui d'une agranulocytose essentielle.

CIRCONSTANCES D'APPARITION DE L'AGRANULOCYTOSE TOXIQUE

Nous étudierons successivement : les corps toxiques en cause, la maladie visée par le traitement.

— Le corps toxique dans l'observation de DODD ET WILKINSON est le surfarsénol et l'on pense surtout à incriminer le noyau benzène. Dans les deux observations suivantes c'est bien l'arsenic qui semble en cause. Son rôle est discutable dans l'observation de PETIT ; la série de piqûres d'acétylarsan était terminée depuis 1 mois quand débutèrent les accidents. Il l'est moins dans celle de WHEELIHAN : certes, on doit penser au gardénal comme agent, mais MOURQUIN fait remarquer qu'il n'acquiert son pouvoir toxique en clinique qu'associé au pyramidon.

Le benzol reproduit les agranulocytoses les plus typiques, mais depuis quelques temps on tend à

alléger la responsabilité du benzol et à la reporter sur l'arsenic. AUBERTIN pense que l'arsenic peut agir pour son propre compte.

Dans aucun de ces cas les doses employées n'ont dépassé les doses habituelles. Dans l'observation de K. DODD et WILKINSON, la dose n'était pas bien exagérée, peut-être un peu forte pour des doses de début. La petite malade a omis de signaler son malaise après la 3^e injection, fait qui aurait arrêté, ou tout au moins ralenti, la cadence du traitement.

Dans notre dernière observation, l'agent toxique est un traitement prolongé par les rayons X. Certes, ce traitement intensif était motivé par le diagnostic de maladie de HODGKIN, mais il est prolongé à peu près sans interruption pendant 1 an.

C'est, nous croyons, la seule observation d'agranulocytose par agents physiques chez l'enfant. Chez l'adulte, elles ne sont pas moins rares puisque nous n'avons pu retrouver que l'observation de Miss. LOWETT où l'affection fut provoquée par des application de rayons X chez un cancéreux.

Parmi toutes les observations publiées d'agranulocytoses toxiques par le benzol, le bismuth, la crisalbine, le pyramidon, les barbituriques, nous n'avons retrouvé aucun cas concernant un enfant.

La maladie visée par les corps toxiques responsable d'agranulocytoses est le plus souvent la syphilis et l'on a pu se demander si celle-ci ne jouait pas un rôle dans l'éclosion du syndrome agranulocytaire.

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC ont bien montré qu'il n'en était rien.

Dans les observations que nous rapportons, il s'agissait évidemment de syphilis héréditaire ; mais les mêmes accidents ont pu survenir au cours du traitement à n'importe quelle période de l'affection.

Au cours de la primo-infection, au cours du chancre lui-même : observation de M. POUZIN-MOLIGER, de JACQUELIN, CELICE et LANGLOIS.

Au cours de la syphilis secondaire : GOLCI, BLANCETEIN et LEHMANN.

Enfin, au cours de n'importe quelle forme de syphilis : syphilis viscérale (observation de MOORE et FOLEY) et dans tous ces cas il s'agissait de sujets robustes.

L'observation de WHEELIHAN nous montre bien que le terrain syphilitique n'est pas indispensable pour voir éclore de tels accidents.

ASPECT CLINIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE TOXIQUE

Le plus souvent elle revêt un aspect très semblable de celui de l'agranulocytose essentielle réalisant une véritable expérimentation : ou au contraire (PETIT) l'agranulocytose est un symptôme simple au cours d'une intoxication par un corps quelconque.

Dans les cas de DODD et WILKINSON, de WHEELIHAN et de PILKINGTON, nous retrouvons les grandes lignes du syndrome.

Allure toxi-infectieuse, dans ces trois observations l'état général était des plus touchés.

Lésions ulcéro-nécrotiques : dans la gorge et plus particulièrement la paroi postérieure de pharynx (Dodd et Wilkinson) aux gencives, WHEELIHAN) sur le pilier antérieur droit (PILKINGTON).

Leucopénie avec polypénie chiffre des polynucléaires est aussi misérable que celui des agranulocytoses essentielles.

Dodd et Wilkinson.....	0
Wheelihan.....	39 polynucléaires par mm ³ .
Pilkington.....	12.5

Notons cependant, dans ce dernier cas une chute concomitante assez accentuée des globules rouges et des plaquettes. Mais ces atteintes sont bien moins impressionnantes que celle des globules blancs dont on retrouve à peine 100 ou 50 éléments par millimètre cube.

L'issue fatal ici n'est plus la règle ; le petit malade de WHEELIHAN se guérit parfaitement.

Dans les autres cas, l'évolution fut rapide, l'aggravation progressive et inéluctable. La mort peut être le fait d'une broncho-pneumonie (Dodd et Wilkinson).

La durée de l'évolution fut courte : 10 et 19 jours. L'autopsie vient montrer la même lésion que celle de l'agranulocytose essentielle : moelle osseuse déshabillée de polynucléaires ; petites nécroses disséminées sur le tube digestif.

L'évolution favorable fut aussi assez rapide, ce sont les lésions buccales qui se cicatrisèrent les premières, puis les formules sanguines revinrent progressivement à la normale. Deux mois après le début des accidents agranulocytaires, tout était rentré dans l'ordre.

Dans ces cas le pronostic peut donc être un peu moins sombre que dans la maladie de WERNER SCHULTZ ; pour le reste, ils peuvent être absolument superposables ; SCHULTZ lui-même s'y est trompé : deux des cas qu'il décrit lui-même ne sont que des agranulocytoses toxiques au cours d'un traitement antisyphilitique.

L'observation de PETIT est bien différente, là nous n'avons,

ni symptôme infectieux ;

ni lésions ulcéronécrotiques.

L'intoxication a déterminé un syndrome hémorragique qui va évoluer pendant des semaines alors que la polypénie va en s'améliorant au cours des transfusions répétées.

Agranulocytoses infectieuses.

Nous avons groupé sous ce titre les observations où l'on retrouve un agent infectieux à l'origine : septicémie, ou infection locales (le plus souvent une suppuration soit aiguë soit passée à la chronicité).

AGRANULOCYTOSE AVEC SEPTICÉMIE.

Ce sont les plus intéressantes, car leur tableau clinique les fait ressembler de très près à l'agranulocytose essentielle. Celle-ci est peut-être d'ailleurs une septicémie. C'est le point précis où la barrière de l'agranulocytose essentielle est faible. L'avenir nous apprendra peut-être que certaines de ces agranulocytoses sont des maladies de WERNER SCHULTZ, la connaissance de l'agent de cette affection permettra d'élargir un peu le cadre étroit que nous devons encore conserver.

Nous citerons tout d'abord les 4 observations que nous avons retrouvées concernant des septicémies s'accompagnant de leucopénie avec polypénie.

OBSERVATION DE BLECHMANN ET BAGOT.

La petite Marcelle J..., âgée de 5 ans, est prise subitement de fièvre à 38°8 dans la soirée du 28 janvier.

Après une phase d'infection du cavum, s'accompagnant de température très élevée et d'une double réaction ganglionnaire, on constate une régression des phénomènes locaux et généraux, sous l'influence du propidon (3 injections de 1 cm. 1/2 et 2 centimètre cubes).

Puis, survient une nouvelle ascension thermique. Au 8^e jour de la maladie, nous sommes frappés par la pâleur livide des téguments et l'apparition d'une odeur gangréneuse de l'haleine.

De petits foyers congestifs s'entendent aux deux bases. Un examen radiologique des poumons se montre négatif et permet d'éliminer une gangrène pulmonaire. Une vérification du cavum pratiquée par le docteur HALPHEN, montre

des ulcérations nécrotiques au niveau de l'amygdale de LUSCHKA (un examen 4 jours auparavant avait été négatif). L'exsudat pharyngé révèle à l'examen direct, la présence de nombreux pneumocoques et en culture, l'absence de bacilles de LOEFLER, quelques colonies de staphylocoques.

L'hémoculture donne en 36 heures des colonies de streptocoques hémolytiques.

Deux examens de sang sont effectués au 9^e et au 11^e jour.

Le premier :

G. R.	2.800.000
G. B.	2.000
Polynucléaires neutrophiles	14
— éosinophiles	0
— basophiles	0
Grands et moyens mononucléaires	28
Lymphocytes	22
Figures de transition à type de pro-myélocytes	36

Le deuxième :

G. R.	2.240.000
G. B.	750
Polynucléaires neutrophiles	10
— éosinophiles	0
— basophiles	2
Grands et moyens mononucléaires	18
Lymphocytes	24
Formes de transition	46

Dans les urines traces d'albumine et de sucre.

Deux immuno-transfusions furent faites, l'une de 40 centimètres cubes l'autre de 60 centimètres cubes. Au 11^e jour de la maladie on découvre un gros foyer lobaire. Les signes d'anémie s'aggravent rapidement et viennent

s'intriquer avec d'autres signes d'anoxémie d'origine pulmonaire. La mort survient au 13^e jour.

Cette observation et la suivante sont intéressantes à rapprocher. Elles ont le même agent causal dont la porte d'entrée fut, sans doute, le cavum ou l'oreille. L'hémoculture fut faite précocement et fut précocément positive.

OBSERVATION DE KATO ET WORWALD.

D. S..., fille blanche, née le 9 août 1926 est admise à l'hôpital le 30 mai 1931 se plaignant de toux et d'expectoration depuis 4 semaines, d'anémie depuis 15 jours et de perte de force et de poids.

Examen : Enfant de 5 ans environ, légèrement amaigrie. Le tympan gauche était pulsatile et perforé donnant issue à du séro-pus. Le tympan droit est rouge.

La paroi postérieure du pharynx présente quelques ulcères entourés d'un exsudat jaune sale. On voit également quelques ulcérations de la muqueuse des joues et de la face intérieure de la langue. Pas d'adénopathie cervicale. Poumons : légère matité au-dessus du lobe gauche, les bruits respiratoires sont rudes partout. A gauche ils ont un timbre tubaire. Des râles fins et rudes sont entendus dans les 2 poumons. Cœur normal, bat à 140. Abdomen normal. Réflexes normaux.

Evolution : Incision du tympan droit : écoulement séro-sanguinolent. L'état s'aggrave. De nouvelles ulcérations apparaissent sur la lèvre inférieure et de nouveaux exsudats dans le pharynx.

2 juin : la malade perd conscience ; les extrémités et les lèvres sont cyanosées. La respiration est rude.

Mort le 2 juin à 8 h. 45 le soir.

	31 /5 /31	1 /6 /31	2 /6 /31
Hémoglobine	56 %	—	51
G. R.	3.570.000	3.750.000	3.250.000
G. B.	820	550	200
Plaquettes	170.000	—	—
Petits lymphocytes...	84 %	86 %	87 %
Grands lymphocytes..	12	13	10 %
Monocytes	0,8	1	2
Granulocytes neutro- philes	1,6	0	0
Granulocytes éosino- philes	0	0	0
Granulocytes baso- philes	0,8	0	0
Myélocytes	0,8	0	1

On pu voir des granulocytes sur le première préparation faite le jour de l'entrée à l'hôpital. Sur toutes les préparations suivantes ils ont complètement disparu.

Pas de bacilles diphtériques dans la gorge et le nez. L'on n'y trouve que du streptocoque hémolytique ; pas de fusospirilles.

Hémoculture le 1^{er} mai : positive au streptocoque hémolytique.

Autopsie : Faite 1 h. 30 après la mort. La peau est pâle non ictérique. Les sclérotiques sont blanches. Il y a des excoriations saignantes des lèvres. A l'angle gauche de la mâchoire existe une ulcération de 8 millimètres de diamètre. Les ganglions cervicaux sont facilement palpables.

Petite excoriation de la muqueuse de la grande lèvre droite rien d'autre à noter quant à l'appareil génital.

Muqueuse buccale : pâleur petite zone hyperémique à droite du frein de la lèvre inférieure.

Le pharynx contient une grande quantité de liquide purulent. La muqueuse pharyngée est verdâtre et largement nécrosée; les tissus sous-muqueux sont œdédiatiés. Ce processus s'étend au nasopharynx et au larynx. La luette est œdédiatiée et nécrosée, œdème de l'épiglotte.

Poumons denses et plèvres adhérentes; petites aires hémorragiques sous-pleurales. Les surfaces des sections sont rouge sombre et granuleuses et friables.

Adénopathie trachéo-bronchique importante.

La moelle osseuse du milieu du fémur est hyperplasique.

Bactériologie des pièces d'autopsie :

Culture de gorge : streptocoque hémolytique prépondérant et staphylocoque doré.

Culture du sang cardiaque et de la moelle : cocci en chaînettes.

Histologie.

Moelle osseuse : montre peu d'activité, les éléments cellulux sont surtout des hémocytoplastes. La plupart des éléments myélocytiques sont rares. On trouve à de rares intervalles un promyélocyte (3 en dix champs) à granulation éosinophile; mais absence presque complète de myélocytes, méta-myélocytes et de leucocytes basophiles, éosinophiles et neutrophiles adultes. Les mégacariocytes sont nombreux à tous les stades de maturation. Abondance de lymphocytes épars dans les tissus. Présence de normoblastes et d'érythrocytes non nucléés, mais en moins grand nombre que normalement. Pas de germes.

Coupe du pharynx : Muqueuse entièrement nécrosée, quelques vertiges d'épithélium squameux. Elle est envahie par les bactéries et épaissie par l'œdème et les hémorragies. Légère réaction mononucléée. On peut trouver de place en place un leucocytes éosiniphile, mais en général les polynucléaires sont absents.

Les ganglions cervicaux présentent une nécrose exten-

sive ; les sinus à la périphérie sont distendus par les bactéries et les cellules mononucléaires ; pas de polynucléaires.

Poumons : Aire de nécrose avec abondante bactérie et sans réaction inflammatoire.

Expérimentation.

Le streptocoque hémolytique isolé du sang du malade, injecté à des lapins donna d'abord une leucopénie bientôt suivie de leucocytose avec prédominance de polynucléaires pseudo-éosinophiles, et réduction correspondante des lymphocytes.

Les dernières observations sont beaucoup moins intéressantes, plusieurs d'elles ne signalent même pas de lésions ulcéro-nécrotiques.

OBSERVATION DE RAILLET ET GINSBOURG.

Thérèse V..., 10 ans.

Antécédents : arthrite purulente du genou sans microbes à l'âge de un mois. Scarlatine, varicelle, deux rougeoles, vaccination anti-diphtérique. En octobre 1929, ictère épidémique, qui laisse l'enfant amaigrie, fatiguée. En décembre, elle se plaint de douleur vagues dans les bras.

Le 3 janvier 1930, l'enfant, très fatiguée, est amenée à l'hôpital par ses parents.

Elle n'a pas de fièvre.

Il existe du purpura de l'avant-bras droit et quelques ecchymoses verdâtres des jambes.

On note à la face interne de la joue droite une ulcération allongée, à fond noirâtre qui saigne et suppure et qui est attribuée à une morsure.

Le signe du lacet est positif.

Le 5 janvier : fatigue extrême, frissons, vomissements, L'enfant souffre de sa joue.

Le 6 janvier : Pâleur cireuse.

Température 39°3, pouls rapide.

Il existe des ecchymoses multiples sur les jambes, où le purpura apparaît.

L'ulcération de la joue saigne légèrement.

Examen de sang :

G. B.	3.960.000
G. B.	1.600
Hémoglobine	80 %
Polynucléaires neutrophiles	6
— éosinophiles	0
Lymphocytes	67
Moyens mononucléaires	18
Monocytes	9
Temps de saignement 4'	
Temps de coagulation : normal	
Auto-agglutination très marquée sur lame.	

Wassermann, HECHT, négatifs.

L'hémoculture, qui pousse dès le 7 janvier montre une diplocoque, gram négatif ressemblant à un méningocoque C.

La nuit est agitée et il apparaît des papules roses sur les membres.

8 janvier : L'enfant est somnolente, elle boit et urine peu. Pouls 116.

Il existe un petit ganglion sous-maxillaire indolore.

La plaie jugale ne change pas d'aspect.

Micro-adénopathies cervicales anciennes.

Sur les membres, éruption polymorphe : purpura de tous les types, papules roses qui semblent être des embolies cutanées.

Le signe de lacet est positif.

G. B.	1.400
---------------	-------

Selle très fétide.

Réflexes normaux.

9 janvier : Pouls 124.

Légère amélioration ; cependant, la plaie de la bouche est très fétide, noircie et s'étend. La lèvre inférieure est violacée à son voisinage.

Transfusion de 100 centimètres cubes de sang maternel : grands frissons et sueurs une demi-heure après, mais l'enfant est plus gaie, pouls 104, température 39°5.

Le 10 janvier : l'enfant se sent mieux, mais elle est encore somnolente. La plaie jugale se cicatrice ; à la lèvre inférieure, apparition d'une ulcération semblable, grosse comme un pois.

Douleurs dans les membres inférieurs ; l'enfant prend la position de demi-flexion.*

Les réflexes rotuliens sont absents.

Nouveaux éléments érythémateux.

Souffle systologique un peu râpeux, sans propagation.

Urines : Albumine 0,18 gr.

Rares leucocytes (polynucléaires)

11 janvier : La somnolence et la douleur ont disparu. Seul, le mollet droit n'est douloureux qu'à la pression.

Température : 39°7.

Le purpura s'efface, l'éruption érythémateuse se poursuit

Souffle rude de la pointe qui se propage en dehors du mamelon.

Trypaflavine intra-veineuse à 2 % : 6 centimètres cubes.

12 janvier : douleurs dans les bras.

Souffle très râpeux, se propageant dans l'aisselle.

Epistaxis nécessitant un tamponnement.

Trypaflavine : 9 centimètres cubes.

Température : 39°9.

13 janvier : L'épistaxis reprend la nuit : tamponnement à

3 heures du matin (sérum gélatiné, anthéma, goutte à goutte rectal).

Themsaline intra-veineuse : 2/10^e de centimètres cube.

Malgré le tamponnement, renouvelé dans la journée, le suintement nasal continue.

La pâleur et la fatigue augmentent, pas d'obnubilation.

Température : 40°1.

14 janvier : Le suintement continue, la respiration s'accélère, la langue est sèche, la température redescend à 39°5, mais le pouls montre brusquement à 148.

Bruits du cœur assourdis, plus de souffle.

La lèvre n'est plus douloureuse.

Les urines sont abondantes.

Injection très lente de temsaline intra-veineuse de 3/10 de centimètres cubes.

A 17 heures : température 40°, à 19 heures : mort.

OBSERVATIONS DE BIGLER ET BRENNEMANN

OBSERVATION PRÉLIMINAIRE (simples souvenirs).

Enfant d'un an, qui entre au Children's Memorial Hospital avec un tableau de septicémie aiguë : température oscillante, teinte ictérique, rate légèrement augmentée, pétéchiés abondantes.

Examen de sang : anémie marquée, leucopénie et polypénie, mort rapide avec aggravation incessante de tous les symptômes.

OBSERVATION I

A... M... E..., petite fille blanche de 7 ans qui entre à l'hôpital le 4 avril 1928 pour ablation des amygdales à la suite d'une histoire d'infection fréquente des voies respiratoires, supérieures.

Antécédents personnels de rougeole, varicelle, oreillons.
Pas d'antécédents héréditaires notables à l'examen :

grosses amygdales ;
temps de saignement,
temps de coagulation normaux.
Urines normales.

Epreuve de Von PIRQUET négative.

Encemensement de gorge : pas de bacilles de LOEFFLER.

Opération suivie de quelques jours de fièvre légère, pas d'hémorragies ; apparition dans le pharynx et sur les lits amygdaliens d'un tapis grisâtre.

Tous les signes s'améliorent et la sortie à lieu le 12 avril en bon état.

Le 17 avril : l'enfant crache un petit caillot.

Le 29 mai : nouvelle admission pour arthralgies et fièvre depuis un mois.

A l'examen : l'enfant semble souffrir, pâleur de la peau et des muqueuses, teinte jaune-citron ; rien à noter dans la gorge ; poumons normaux ; au cœur : léger murmure systolique de la pointe, sans irradiations ; foie et rate normaux ; réflexes normaux ; le poignet gauche et les deux pouces sont douloureux.

Examen de sang : G. R. : 1.620.000,

G. B. : 8.300, Hémogl. 30 %)

Polynucléaires : 2, lymphocytes : 97, grands monos : 1.

Evolution :

Tableau d'infection, fièvre à 106° F., quelques arthralgies.

La rate déborde le rebord costal de 3 centimètres puis régresse.

Les ganglions cervicaux axillaires, inguinaux sont palpables.

Des pétéchies disséminées apparaissent les deux dernières semaines.

Epistaxis continue la dernière semaine et hématome de l'œil gauche.

Examen de sang le 28 juin :

G. R.	1.630.000
G. B.	2.400
Polynucléaires	6
Lymphocytes	3
Grands mononucléaires	1
Hématoblastes	42.000
Temps de saignement 3' 1/2.	

Le Wassermann et le Kahn sont négatifs. Cinq hémocultures montrent toutes du staphylocoque blanc pur.

T. A. : 8,6.

Fragilité globulaire, le 5 juillet : 0,36 à 0,40.

A cette date le temps de saignement est à 10 minutes 1/2.

La malade meurt 5 semaines après son entrée.

Autopsie :

Pétéchies sur le péritoine, les mésentères, l'intestin, l'estomac.

Rate : 90 grammes, rouge sombre à la coupe ; les corpuscules de Malpighi sont nettement distincts.

Au microscope, ceux-ci sont normaux ; quelques vaisseaux sont obstrués par des embolies. Pas de formes globulaires jeunes.

Foie : normal, quelques mononucléaires dans les sinus.

Reins : quelques pétéchies ; couleur jaune à la coupe ; les tubes contournés contiennent des granulations ; infiltration de cellules rondes dans le tissu interstitiel.

Plèvres : 40 centimètres cubes de liquide dans chaque cavité ; abcès miliaires à leur surface.

Poumons : quelques petits abcès à centre nécrotique, entourés de cellules rondes de G. R. et de quelques rares polynucléaires. Ganglions légèrement hypertrophiés. Moelle

osseuse des côtes, du fémur, du sternum, sans aire graisseuse ; aspect de gelée. Au microscope : pas la moindre portion de tissu générateur de sang, absence complète de polynucléaires, de myélocytes, de G. R. nucléés, de mégakoblastes et de mégacaryocytes. Les cellules survivantes sont de grands monocytes sans granulations. Il faut les considérer comme des cellules réticulo-endothéliales ou macrophages, elles ont 15 μ de diamètre, le cytoplasme est vacuolaire, les noyaux sont en division. Quelques noyaux pyénotiques. Réaction des oxydases négatives.

La culture de la moelle osseuse du sang, du liquide pleural, des abcès pulmonaires montre du staphylocoque blanc en culture pure.

OBSERVATION III.

G... F..., une fillette juive âgée de 11 ans entre à l'hôpital le 24 octobre 1922.

Antécédents héréditaires : rien de notable.

Antécédents personnels : amygdalectomie en 1919, grippe en 1919, arthralgies en juillet 1922.

A cette époque l'enfant reste alitée une semaine pour un épisode aigu avec fièvre, douleurs dans les genoux et la colonne vertébrale. Depuis ce temps, l'enfant reste pâle et asthénique.

Examen le 24 octobre :

Peau et muqueuses pâles, couleur jaune des téguments, examen de la bouche négatif; murmure systolique de la pointe, foie et rate normaux, légères adénopathies cervicales.

Examen de sang le 25 octobre :

G. R.	1.840.000
G. B.	4.500
Hémoglobine.....	45 %

Polynucléaires :	44
Lymphocytes	56

A noter un globule rouge nucléé, une légère poikilocytose et une légère anisocytose.

Evolution : la température oscille de 101 F. à 105 F.

La pâleur, l'asthénie, la dyspnée vont croissant.

La rate devient palpable, débordant de 6 centimètres le rebord costal ; elle est de consistance ferme. Elle se mettra peu à peu à décroître. Adénopathies axillaires et inguinales. Quatre semaines après l'entrée, pétéchies, saignement de nez. Apparition de broncho-pneumonie la dernière semaine.

T. A. : 10-8.

Urines : albumine au début.

Séro-diagnostic de Widal négatif.

Hémocultures répétées : négatives.

Mort deux mois après l'entrée.

Les examens de sang au cours de l'évolution montrèrent :

Le 28 novembre :

G. R.	1.640.000
G. B.	3.600
Polynucléaires.....	5
Lymphocytes	94
Monocytes	1

Le 2 décembre :

G. R.	870.000
G. B.	9.400
Polynucléaires :	1
Lymphocytes	99

Le 17 décembre :

G. R.	1.940.000
G. B.	850

OBSERVATION IV.

P... J..., garçon de 5 ans qui entre à l'hôpital le 29 juin 1927. Il a présenté :

Il y a 6 semaines : des arthralgies.

Il y a 4 semaines : de la pâleur.

Depuis 2 semaines : des ecchymoses.

A l'examen :

Pâleur jaunâtre des téguments, pétéchies.

Murmure systolique de la pointe.

Foie et rate augmentés de volume. Ganglions cervicaux assez importants.

Formule sanguine :

G. R.	2.000.000
G. B.	10.300
Plaquettes	45.000
Polynucléaires :	9
Lymphocytes	87
Monocytes	4

Temps de saignement augmenté.

OBSERVATION V.

A... J..., garçon de 2 ans qui entre à l'hôpital le 23 décembre 1925. Le début remonte à deux mois. Il se fit par une faiblesse et une pâleur progressive

A noter que le père est tuberculeux.

Examen le 23 décembre :

Pâleur.

Ecchymoses.

Fétidité de l'haleine, amygdales volumineuses.

Murmure systolique de la pointe.

Température élevée.

Formule sanguine :

G. R.	1.480.000
G. B.	1.800
Polynucléaires.....	4
Lymphocytes	92
Monocytes	4

Hémoculture négative.

Mort le 29 décembre.

OBSERVATION VI.

J. M..., garçon italien de 3 ans 1/2, entré le 30 janvier 1925 à l'hôpital pour pâleur et fatigue remontant à deux mois.

Examen :

Pâleur.

Pétéchies.

Rougeur du pharynx et grosses amygdales sans ulcérations.

Murmure systolique de la pointe.

Wassermann et Kahn négatifs.

Réaction de Von Pirquet négative.

Examen de sang :

G. R.	2.800.000
G. B. ..	2.500
Polynucléaires.....	7
Lymphocytes	93
Hématoblastes très diminués.	

Mort le 5 février.

OBSERVATION VII.

M... K..., fille de 6 ans, entre le 11 novembre 1928 à l'hôpital, malade depuis 3 jours.

Antécédents : luxation congénitale de la hanche opérée.

Examen :

Pâleur.

Grosses amygdales rouges et cryptiques.

Evolution :

Aggravation sans rapports avec le peu de signes trouvés, puis la température tombe peu à peu et l'enfant sort guérie le 21 novembre.

Le 15 mars 1929, l'enfant rentre parce que depuis 2 semaines elle se plaint d'arthralgies, elle a de la fièvre, des ecchymoses, le cœur, le foie, la rate sont augmentés de volume.

L'hémoculture est négative.

Examen de sang :

G. R.	1.096.000
G. B.	1.200
Polynucléaires.....	12
Lymphocytes	86
Grands mononucléaires.....	2
Hématoblastes	60.000

Mort le 18 mars.

OBSERVATION VIII.

L... G..., fille de 3 ans 1/2 qui entre le 12 août 1934 parce qu'elle présente depuis 6 jours des frissons et des sueurs.

Antécédents personnels de bronchite.

A l'examen :

Pâleur.

Amygdales rouges mais sans ulcération.

Foie et rate légèrement palpables.

Adénopathies légères.

Evolution :

Température 101 à 103° F.

Purpura, hémorragie, albuminurie.

Examen de sang le 14 août :

G. R.	2.220.000
G. B.	1.900
Polynucléaires.....	8
Lymphocytes	88
Grands mononucléaires.....	4

L'enfant est ramenée chez elle non guérie une semaine après son entrée, elle meurt 7 semaines plus tard.

OBSERVATION IX.

F... S..., garçon de 3 ans 1/2. Il entre le 1^{er} juillet 1930.

Varicelle en 1929.

Il y a quelques semaines, douleur et écoulement spontané de l'oreille droite.

A l'examen :

Amygdales spongieuses.

Oreille droite : tympan trouble sans écoulement.

Adénopathie-cervicale bilatérale.

Evolution :

Pétéchies.

Hémorragies rétinienes.

Douleurs des bras et des jambes.

Œdèmes des pieds, de la face, du scrotum.

Examen du sang le 10 juillet :

G. R.	1.300.000
G. B.	3.300
Polynucléaires.....	6
Lymphocytes	88
Grands mononucléaires.....	6

Hémoculture négative.

Mort le 18 juillet.

Autopsie : La moelle des côtes et du sternum est rouge sombre et jamais rose vif.

Histologie : très rares cellules granuleuses, 1 ou 2 myélocytes au plus. Grand nombre de cellules non granuleuses (hémocytoblastes) grand nombre de petits lymphocytes, quelques érythroblastes et normoblastes avec figures de mitose.

ASPECT CLINIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE AU COURS DES SEPTICÉMIES

Il est forcément assez semblable à celui de l'agranulocytose essentielle ; celui-ci a le même état général qui a fait si souvent rechercher dans le sang le microbe responsable d'une telle affection.

Nous pouvons séparer ces observation en deux groupes et les considérer isolément. Les deux premières présentent donc les caractères que nous avons décrits à la maladie de Werne SCHULTZ ;

— nous ne revenons pas sur l'état général ;

— il y a des lésions ulcéro-nécrotiques buccales ou du cavum. Dans le cas de BLECHMANN et BAJOT, leur localisation sur l'amygdale de LUSCHKA est bien spéciale. KATO et WORWALD n'ont pas non plus vu d'ulcères sur les amygdales ou les piliers, mais sur les joues et la langue, cette localisation est déjà plus fréquente et plus classique.

— Les examens de sang montrent la leuco-

pénie ; l'anémie est nulle (KATO et VORWALD) ou peu marquée (BLECHMANN et BAGOT). Il n'y a pas d'autres altérations sanguines : l'examen clinique ne signale aucune hémorragie.

L'évolution fut fatale et l'autopsie dans le cas de KATO et VORWALD, vint encore ajouter une similitude avec la maladie de WERNER SCHULTZ, la moelle osseuse était pauvre, déshabillée de polynucléaires, occupée par des normoblastes, des mégacaryocytes et des mononucléaires.

Dans ces deux cas les hémocultures ont décelé la présence de streptocoque hémolytique dans le sang.

Quoiqu'il ait été impossible jusqu'ici de reproduire expérimentalement l'affection à partir de ces germes, faut-il la croire à l'origine de l'agranulocytose essentielle ? Ces deux observations sont alors un argument en faveur de l'opinion de ZIKOWSKI qui veut que les agranulocytoses essentielles soient d'origine streptococcique ?

Les dernières observations, au contraire, s'écartent beaucoup du tableau typique et alors semblent représenter une maladie différente.

Dans les antécédents de ces malades on ne trouve rien à noter, à part une infection fréquente des voies respiratoires supérieures. Les agents microbiens différent : méningocoque dont on connaît l'action fréquente sur les troubles de la crase sanguine et staphylocoque blanc pur.

L'examen clinique donne des signes bien différents de ceux de la maladie de WERNER SCHULTZ.

Certes, l'état général fortement atteint présente toujours un tableau de toxi-infection grave, cependant nous ne voyons pas signaler ici cette asthénie si particulière sur laquelle nous avons déjà insisté.

Les lésions ulcéro-nécrotiques n'existent même pas dans les observations de BIGLER et BRENNEMANN on n'en retrouve pas davantage à l'autopsie. Dans le cas de RAILLET et GINSBOURG, il y avait une petite ulcération de la peau.

Le syndrome sanguin est bien différent. Dans l'observation de RAILLET et GINSBOURG, le début est marqué par un purpura, des ecchymoses importantes, le signe du lacet est positif, plus tard une épistaxis persistante nécessitera un tamponnement qui reste d'ailleurs impuissant et inefficace devant un suintement sanguin continu.

Dans l'observation de BIGLER et BRENNEMANN, les lésions ne sont pas systématisées, n'atteignant que les polynucléaires ; au contraire, là il y a anémie notable et thrombopénie (plaquettes 42.000), le temps de saignement est de plus de 3 heures ! Tous ces symptômes sont infiniment marqués et importants au point de prendre une place primordiale ; alors qu'au cours des agranulocytoses essentielles, où nous avons remarqué que le processus morbide débordait un peu son action sur les polynucléaires, tous ces signes étaient légers, isolés et restaient constamment au second plan.

D'ailleurs, l'autopsie vient encore affirmer cette différence ; tout d'abord la moelle est rouge non

graisseuse : au microscope on remarque bien la pauvreté en cellules : mais si la moelle est déshabillée de polynucléaires elle l'est également de globules rouges et de migacaryocytes ; toutes les lignées sanguines ont été lésées.

Des cas analogues ont été publiés bien avant la description de Werner SCHULTZ et le terme d'agranulocytose n'était pas plus utile alors que maintenant pour les étiquetter. Telle est l'observation de RIBAUDEAU-DUMAS et POISOT publiée le 18 mai 1907 dans la *Presse Médicale* : il s'agit d'une fillette de 20 mois porteuse d'une suppuration de l'oreille, elle a une septicémie à staphylocoque doré avec embolies cutanées. L'anémie est considérable, la leucopénie impressionnante.

G. R.	950.000
G. B.	400
Polynucléaires.....	4
Mononucléaires.....	94
Grands mononuclées.....	2

Il s'agit d'une anémie totale ; si le chiffre des polynucléaires s'est effondré, n'est-ce pas parce que ces cellules ont une durée de vie fort courte par rapport aux cellules mononuclées ?

Ce sont des septicémies avec anémie aplastique vraisemblablement.

AGRANULOCYTOSE A POINT DE DÉPART D'UNE IN-
FECTION LOCALE, D'UNE SUPPURATION, D'UNE MA-
LADIE INFECTIEUSE.

Nous avons classés sous ce titre des observations bien différentes : les unes sont secondaires à une otite, une ostéomyélite, d'autres à une tuberculose cavi-
taire ; les unes ont une évolution fatale, d'autres voient leurs sujets triompher facilement de la mala-
die. Les unes présentent de la leucopénie, d'autres de la leucocytose. Tout ces faits disparates, d'origines
diverses ne sont reliés que par un point : l'apparition d'une polypénie accentuée à un moment quelconque
de leur évolution.

Nous nous contenterons de citer ces observations et à en faire une courte critique.

Plusieurs sont consécutives à une otite.

OBSERVATION DE NOBÉCOURT.

Garçon né à terme le 22 mars 1929. Bien portant mais un peu chétif.

Antécédents héréditaires : parents bien portants. Après la naissance du malade, la mère a eu 2 fausses couches : une spontanée de 3 mois, une autre de 4 mois après une chute.

Antécédents personnels : coqueluche à 18 mois ; à 2 ans injection de sérum antidiphthérique, car la mère a eu une angine diphthérique, cette injection est suivie quelques temps après de vomissements, convulsions et diarrhée. On l'envoie à la campagne où il va mieux, mais de temps en temps les vomissements reprennent et sa pâleur frappe son entourage. Ramené à Paris en novembre 1931 cet état persiste et la pâleur augmente encore accompagnée de quelques poussées fébriles à 38° et même 40°. Au début de janvier douleur de l'oreille droite. Pendant ce mois on constate quelques petites taches rouges, on remarque en outre que l'enfant a facilement des ecchymoses à l'occasion de légers traumatismes.

20 janvier : Nouvelle douleur à l'oreille.

28 janvier : Entrée à l'hôpital ; paracentèse de tympan droit, on remarque le purpura et on l'envoie en médecine.

29 janvier : Examen : Enfant de 2 ans et 10 mois plutôt maigre, température 39°. Pâleur très marquée des téguments et des muqueuses. Pétéchies sur le tronc. Quelques petits ecchymoses. Signe du lacet négatif. Les amygdales sont un peu grosses, mais il n'y a pas d'angine, on voit des éléments purpuriques sur l'amygdale et la joue droites. L'oreille coule : liquide séro-sanglant. Quelques petits ganglions cervicaux. Le foie est gros, il dépasse de 4 à 5 travers de doigts le rebord costal. La rate est normale. Le cœur, rapide. Les poumons et le système nerveux sont normaux.

30 janvier : 38,8 puis 39°5. Pouls 120. Respiration 34. T. A. 12-2. Cuti-réaction négative. 2^e Paracentèse de la même oreille : issue de pus et de sang.

Les jours suivants : l'état s'aggrave ; la température monte sans rémission à 40° et même 41°2 le soir du 3 février. Le pouls rapide est irrégulier, la soif est vive et il survient une épistaxis peu abondante mais persistante.

Les amygdales présentent le même aspect, il y a un suintement sanguin à la surface. Pas de nouvelles poussées purpuriques.

4 février : 40°1, l'enfant meurt dans la journée.

Pas d'autopsie.

Traitement reçu : chlorure de calcium 2 grammes par jour. Hepatrol. Adréaline. Transfusion de 300 centimètres cubes le 2 février.

Examen de laboratoire :

30 janvier : Hémoculture qui reste négative.

29 janvier : temps de saignement : plus d'un 1/4 d'heure, temps de coagulation : 12 minutes, caillot irrétractile.

Hémoglobine	50 %
G. R.	1.280.000
G. B.	9.040
Polynucléaires neutrophiles	• 1 %
Mononucléaires	99
(90 polynucléaires pour 8.947 mononucléaires)	
Plaquettes	38.000

La plupart des mononucléaires sont moyens. Les lymphocytes sont rares, de nombreuses cellules sont en voie de désintégration. Légère aniso-poïkilocytose, pas d'hématies nucléées. (Ce sont les caractères d'une anémie aplastique).

OBSERVATION DE ZAHORSKY

Il s'agit d'un garçon de 6 ans. Idiot mongolien, au teint habituellement pâle, auquel on arracha une dent. A la suite de cette extraction les ganglions cervicaux augmentaient et il s'écoula une quantité abondante de pus par les narines.

Une double otite moyenne fut traitée par l'incision des deux tympans sans améliorer le petit malade qui mourut au bout de 15 jours après l'apparition de nombreuses pétiéchies sur le corps.

G. B.	1.000
Polynucléaires.	2

OBSERVATION DE WEISS

C'est une fille de 6 ans, parfaitement saine, née après 10 ans de mariage. Les parents ont déjà perdu 2 enfants de maladie infectieuse. Un autre enfant est bien portant.

Depuis 14 jours la fillette a une affection de l'oreille moyenne : Paracentèse et amélioration. A la suite de cet incident survient, une infection du pharynx, de la muqueuse du palais, des gencives, de la luette et des lèvres qui se recouvrent peu à peu d'un enduit nécrosé, d'abord visqueux, puis d'aspect porcelainé, température 39°6.

Après badigeonnage au néosalvarsan, il y eut une légère désintégration de l'enduit. Température 38°4.

Le lendemain, 3 novembre 1925 la température est à 40°1, l'enfant est alitée, le faciès est douloureux, elle parle difficilement et ouvre péniblement la bouche. L'alimentation se fait mal car la déglutition est très douloureuse.

A l'examen : dépôt blanc sur le voile du palais et sur la luette ; les bords de la langue sont ulcérés à différents endroits, les gencives et les muqueuses des lèvres sont couvertes d'un dépôt de nécrose blanchâtre et sanguinolent.

Pouls : 140.

Bruits du cœur normaux.

Respiration rude dans les deux poumons.

Foie normal.

La rate dépasse un peu le rebord costal et on la palpe aux inspirations profondes.

Quelques ganglions sous-maxillaires.

Le 5 novembre : les lésions buccales restent les mêmes, mais apparaissent des phénomènes d'étouffement.

Température 39° 5 ; Pouls 140.

Le 6 novembre : badigeonnage au néosalvarsan, et en injections intra-veineuses (0,15).

Le 7 novembre : le cœur s'affaiblit. On administre des gouttes de digitales.

Le 8 novembre : le cœur reste affaibli. La diarrhée est continue et très pénible.

Le 9 novembre : la faiblesse s'exagère de plus en plus.

Le 10 novembre : mort à 2 heures 1/2 du matin.

On a fait deux examens de sang.

1° Le 3 novembre :

G. R.	4.200.000
Anisocytose, poikilocytose, polychromato-philie.	
Pas de cellules à noyaux, pas d'hématies anormales	
G. B.	3.300
Polynucléaires	38
Grands lymphocytes	43
Petits lymphocytes	2
Mononucléaires	12
Eosinophiles	3
Autres formes	2

2° Le 8 novembre :

G. B.	14.080
Lymphocytes	80
Grands mononucléaires	18
Polynucléaires neutrophiles	1
Cellules de TURK	0,5
Formes jeunes	0,5

Les lymphocytes sont petits, quelques-uns sont moyens. Les monocytes ont, en partie, la forme d'un haricot. Quelques gros monocytes ont un noyau éosinophile. Les mastzellen manquent complètement.

Ces trois observations eurent une issue fatale. Le Pr NÔBÉCOURT considère lui-même le cas qu'il rapporte comme « un purpura infectieux hémorragique aigu avec agranulocytose hématologique sans angine ». L'observation de ZAHORSKY, non plus, ne présentait pas d'angine.

L'observation de MIKULOWSKI est également consécutive à une otite. Son extraordinaire évolution la fait mettre tout à fait à part.

OBSERVATION DE MIKULOWSKI

Richard D..., 4 ans, entre à l'hôpital le 7 décembre 1930 pour fièvre progressivement ascendante jusqu'à 40°, céphalée, toux, vomissements, constipation.

Examen : Enfant pâle, asthénique, température 40°2, pouls 132. adénopathies axillaires et inguinales, otite séreuse à staphylocoques.

La gorge est normale.

La rate est normale.

Le foie est un peu augmenté de volume.

Examen de sang :

G. R.	3.000.000
G. B.	2.800
Hémoglobine	42 %
Polynucléaires.....	4

Lymphocytes	96
Plaquettes	32.000
Temps de saignement.....	25'
Temps de coagulation	13'
Caillot rétractile	
Résistance globulaire augmentée	

Urines : diazo-réaction exagérée.

Présence de : pigments biliaires, urobiline, sels biliaires.

Evolution :

Dans les 5 premiers jours, aggravation progressive : perte de conscience, délire croissant, température à 40°5, pouls 144, ictère, diarrhée.

Le 12 décembre : sur les 2 amygdales on note de petites fausses-membranes fibrineuses circonscrites, d'aspect porcelainé avec tout autour des lésions de stomatite aphteuse ; pas d'œdème de la bouche, pas d'adénopathies sous-maxillaires. On croit trouver du bacille diphtérique court à l'examen direct, mais les cultures sont négatives. On fait cependant, du sérum.

Dès le 13 décembre : chute thermique progressive.

Le 12^e jour après le sérum surviennent des accidents sériques.

Du 30 décembre à fin janvier : pas de température, gorge normale, mais il persiste une otite avec écoulement purulent.

L'examen du spécialiste révèle une nécrose du tympan avec dénudation du manche du marteau.

Malgré cet écoulement de l'oreille qui, d'ailleurs, diminue peu à peu, l'enfant quitte l'hôpital guéri le 1^{er} février.

6 mois après, à la suite d'une angine s'installent de façon foudroyante de l'asthénie, de l'anorexie, des douleurs abdominales, des vomissements.

L'enfant entre à l'hôpital. Il est très amaigri et d'une

pâleur cireuse ; on note des adénopathies axillaires, inguinales, et sous-maxillaires en gros paquets tuméfiés.

Il existe des pétéchies cutanées.

Des fausses membranes gris-verdâtres peu abondantes, sur les amygdales.

Langue sèche.

Foie très augmenté de volume atteignant l'ombilic.

Rate dure.

Souffle systolique de la pointe.

Examen de sang :

G. R.	910.000
G. B.	52.000
Lymphocytes	96
Monocytes	2
Polynucléaires.....	2

Les frottis et les cultures de la gorge sont négatifs. Les frottis et les cultures de l'écoulement de l'oreille montrent la présence de bacilles diphtériques.

L'enfant meurt le jour de l'entrée à l'hôpital, avec le diagnostic de lymphadénite spléno-ganglionnaire avec anémie et lymphocytémie, amygdalite, endocardite et otite purulente.

Autopsie le 1^{er} septembre 1931 :

Dilatation du cœur.

Hyperplasie de tous les ganglions du système lymphatique.

Rate :: augmentée de volume.

Foie : augmenté de volume.

Taches pigmentaires du tube digestif.

Extra-vasations sanguines de tous les téguments, du bassin de la vessie, de la bouche, de l'intestin, de l'endocarde, de la plèvre, etc...

Moëlle osseuse : rouge.

L'examen histologique des fragments prélevés au niveau du foie, les reins, des ganglions, de la moelle osseuse, montre des agglomérations de cellules jaunes du sang, dans tous les tissus de ces organes, avec absence de granulocytes.

Cette observation montre bien que certains sujets sont prédisposés à l'agranulocytose. 2 infections à 6 mois de distance donnent des troubles sanguins importants ; mais alors qu'à la première atteinte l'agranulocytose était pure, à la deuxième est associée ou plutôt est marquée par une leucocytose à cellules jeunes : c'est une leucémie. Les limites que l'on essaye de donner aux maladies du sang ne sont pas absolues puisqu'il peut y avoir passage de l'une à l'autre.

Les deux observations suivantes sont aussi consécutives à des otites. Elles furent suivies de guérison. Nous tenons à insister sur l'observation de JACKSON, RINEHART et TAYLOR qui employèrent une thérapeutique qui leur ont donné jusqu'ici d'excellents résultats.

OBSERVATION DE ROSENBLUM

Garçon âgé de 6 ans.

L'année précédente il fit une infection aiguë du nez et de la gorge. Quelque temps après les ganglions cervicaux augmentèrent de volume et une oreille se mit à couler. Il est amené à l'hôpital en mai 1929. A ce moment :

Hémoglobine	30 %
G. R.	4.500.000
G. B.	3.000
Granulocyte	0

Les amygdales avaient été enlevés à l'âge de 4 ans. Une ulcération se développe derrière le pilier postérieur droit. L'oreille droite coule toujours ; le tympan gauche s'ouvre bientôt spontanément. Le jour précédant cet incident la température tomba, et les granulocytes réapparurent dans le sang ; et l'on crut à une amélioration.

L'enfant reçut 2 transfusions sanguines et retourne chez lui. Mais bientôt après la mastoïde droite est prise avec gonflements. On l'opère à l'hôpital, et l'on fait de nouvelles transfusions. Il reste hospitalisé 6 semaines et semble en bonne voie : la mastoïde droite ne guérit pas parfaitement, mais le taux de l'hémoglobine remonte, l'enfant a des granulocytes. Il n'y a pas de fièvre. Il sort de l'hôpital pour y rentrer peu après avec une infection dans la gorge. Cette fois les bronches sont prises, puis bientôt on voit apparaître un empyème ; à ce moment le chiffre des leucocytes s'élève à 22.000 et après la guérison de l'empyème la numération sanguine montre 60 % de granulocytes. L'enfant s'achemine vers la guérison. La mastoïde droite est réouverte.

Tout rentre dans l'ordre si ce n'est le drainage des deux mastoïdes. Bientôt se développe une adénite cervicale au cours de laquelle les globules rouges et les globules blancs diminuent ; les granulocytes disparaissent.

Etat actuel de l'enfant : il est à peu près guéri, la mastoïde droite est cicatrisée, la gauche coule toujours.

OBSERVATION DE JACKSON, PARKER, RINEHART et TAYLOR

Une fillette, américaine de 6 mois est admise à l'hôpital le 16 décembre 1930, avec le diagnostic d'otite moyenne

bilatérale à pneumocoques, et broncho-pneumonie diffuse.
Température 106° F.

Son état s'améliore peu à peu jusqu'au 22 décembre.
Température 100° F. Pendant ce temps les globules blancs s'étaient élevés de 21.000 à 30.000 par millimètre cube avec 67 % de polynucléaires, mais le chiffre tomba rapidement.

Le 30 décembre : température 104° F. Mastoïdectomie double sans amélioration clinique.

Le 10 janvier 1931 . examen de sang :

G. B.	3.100
Polynucléaires	2
Lymphocytes	42
Monocytes	56

Ce jour-là on fait 0 gr. 10 de nucléotides intra-veineux.

Le lendemain : on en fait 0 gr. 35.

Le 14 janvier : Examen de sang :

G. B.	30.500
Polynucléaires neutrophiles	59
— basophiles	0,5
— éosinophiles	0,5
Myélocytes	5
Monocytes	12
Lymphocytes	23

L'état reste à peu près stationnaire pendant 8 jours au cours desquels la température est normale.

Puis, le chiffre leucocytaire se remet à baisser.

Le 5 février :

G. B.	5.500
Polynucléaires neutrophiles	13

La température s'élève à 103° F.

On fait 0 gr. 35 de nucléotides l. V.

6 février :

G. B.	15.000
Polynucléaires neutrophiles	42
— éosinophiles	1
— basophiles	1
Myélocytes	18
Monocytes	14
Lymphocytes	34

A partir de cette date, la température tombe rapidement à la normale et y demeure jusqu'à la sortie de la malade, le 6 mars 1931.

L'otite est le foyer de suppuration le plus souvent rencontré dans ces observations, mais elle peut survenir à la suite d'une autre suppuration locale : panaris, pyodermite, ostéomyélite.

Les unes sont graves, d'autres légères. Quand il n'y a pas eu de lésions ulcéro-nécrotiques et que l'agranulocytose n'est qu'un symptôme hématologique, le pronostic semble meilleur.

OBSERVATION DE KILDUFF ET NICKMAN.

R. A..., fillette de famille norvégienne, née à Atlantic City Hospital, le 2 février 1931.

Antécédents héréditaires : père et mère syphilitiques (Wassermann très positif). Traités à intervalles irréguliers. La délivrance est normale. Le Wassermann de l'enfant est légèrement positif.

Antécédents personnels : nourrie au sein pendant 8 mois,

vaccin antidiphthérique. Jamais de maladie. 2 mois avant le début de l'affection, l'enfant a reçu une injection intramusculaire de BI. Elle n'a jamais eu de traitement antisypilitique (arsenical ou autres). Enfant pâle depuis plusieurs semaines.

9 janvier : fièvre et vomissements.

11 janvier : le pouce gauche est rouge et enflé.

15 janvier : on appelle le médecin. L'enfant est prostrée, a une pâleur de cire, la conscience cependant est toujours là. Température 104°8, le pouce gauche enflé est ramolli. Il y a un exsudat membraneux sur les 2 amygdales. On fait le diagnostic de mal de gorge infectieux avec septicémie probable. Comme mesure de précaution on administre 10.000 unités de sérum antidiphthérique.

A l'admission 105°. Pouls 160. Pâleur des téguments. Respiration difficile. Le bébé donne l'impression d'être fortement infecté et intoxiqué.

Un frottis de gorge montre quelques pneumocoques, il n'y a pas de bacilles diphtériques, ni streptocoques, ni fusospirilles.

A la culture poussent des staphylocoques et du micrococcus tétragènes.

Le pouce infecté est incisé. L'ouverture donne issue à un liquide séro-purulent dont on ne fait pas la culture.

Hémoculture négative (pendant 4 jours, puis il pousse quelques staphylocoques : résultat probable d'un contact de la peau).

Examen du sang :

Hémoglobine	moins de 20 %
G. R.	760.000
G. B.	950
Polynucléaires.....	1 %
Lymphocytes	91
Mononucléaires	5

Légère anisocytose. Sur les préparations les macrocytes prédominent. On trouve deux cellules rouges nucléées, deux myélocytes et une cellule d'irritation de Turk.

Evolution : Mort le 16 janvier, à peine 24 heures après l'admission.

Autopsie : 3 heures après la mort. Enfant très bien développée.

Ganglions cervicaux non augmentés.

Les amygdales montrent des ulcérations profondes, cratériformes avec nécrose évidente.

Péricarde : sérosité.

Cœur normal.

Abdomen : un peu de sang dans le péritoine venant d'une transfusion.

Foie pâle. Rate sombre, normale.

Culture du ponce infecté, des amygdales, de la sérosité précordiale : staphylocoques et streptocoques non hémolytiques.

Hémoculture : streptocoques non hémolytiques.

Anatomie pathologique :

Amygdales : processus inflammatoire subaigu avec ulcération et nécrose superficielles. La coupe montre à la surface une grande quantité de diplocoques ressemblant aux pneumocoques, et quelques courtes chaînettes de streptocoques.

Foie : pas de spirochètes. Quelques aires hyperémies.

Moelle : rouge, sur les préparations on voit des globules rouges, jeunes et mûres ; quelques globules rouges nucléées, quelques-uns étant de mégalo blastes et des macrocytes polychromatiques. Les granulocytes sont absents de toutes ces coupes ou très rarement rencontrés.

OBSERVATION DE CHRISTOFF

C'est un enfant de 3 mois, né à terme, normalement dé-

veloppé, sans antécédents héréditaires d'aucune sorte, et ayant présenté successivement une pyodermite généralisée et une gastro-entérite assez grave.

8 jours après la guérison de la gastro-entérite on nota l'apparition de vésico-pustules, varicelliformes avec fluxion des ganglions cervicaux et axillaires.

L'examen du sang montra une leucopénie accentuée avec disparition complète des éléments granuleux.

Polynucléaires basophiles ..	1
Myélocytes	2
Lymphocytes	76
Monocytes	22
Formes jeunes	quelques éléments
G. R.	nombre normal
Plaquettes	nombre normal

Au bout de quelques jours les ganglions axillaires augmentèrent beaucoup, prirent le volume d'une mandarine, et se ramollirent.

L'examen du sang : la réapparition des éléments granuleux avec quelques méta-myélocytes.

Les ganglions cervicaux et axillaires devinrent fluctuants et suppurèrent un peu, cependant que s'améliorait l'état général et la formule sanguine.

10 février : G. B. 28.000 polynucléaires 63

15 février : G. B. 21.000 polynucléaires 58

La rate n'est pas palpable.

Le traitement consista en Calomel pendant 20 jours et deux injections intra-musculaires de 2 centimètres cubes de trypaflavine à 0,5 %.

OBSERVATION DE KAJI TOKU ET MATASHIRO YASUMOTO

(1er cas observé au Japon)

S. Murakami, garçon de 4 ans et un mois, vacciné, rougeole et coqueluche.

Antécédents héréditaires : 0.

Il fut renversé le 6 novembre 1925 par une auto : plaie de la tête large comme la paume. La blessure suppure, la température s'élève ; on intervient le 22 décembre à l'hôpital et on fait le diagnostic de ostéo-myélo-périostite de la région pariétale gauche (pas de nécrose des os).

Evolution . La température oscille. Urines normales. Puis la température tombe à la normale et y demeure du 29 janvier 1926 au 5 février, puis elle s'élève graduellement et le 9 février l'enfant est admis dans le service de pédiatrie.

Examen . L'enfant a toute sa connaissance, la tête est recouverte de bandages. La paupière supérieure gauche et les régions auriculaires orificielles sont rouges et enflées. Il existe une légère éruption, quelques éléments disséminés sur le dos, la poitrine et l'abdomen. La langue est un peu chargée. Le pharynx est rouge mais les amygdales sont indemnes, tandis que la muqueuse buccale est recouverte d'un enduit gris-blanchâtre. Poumons normaux. Rate non palpable. Foie augmenté de volume dépasse d'un travers de doigts le rebord costal. Pas de pétéchie, d'hémorragie ou d'adénopathie.

11 février . Chaque papule de l'éruption est surmonté d'une petite pustule. La peau prend une teinte anémique, devient jaunâtre. Pas de raideur de la nuque. Pharynx un peu enflammé. Poumons normaux. Les articulations sont intactes.

12 février . peau de plus en plus pâle et jaunâtre. Teinte jaune des sclérotiques. L'haleine est fétide. La langue est chargée. Les amygdales sont légèrement enflées. Nausées fréquentes. Le petit malade est grognon.

Pas d'hémorragie.

Urines foncées.

Réaction acide.

Trace d'albumine.

Réaction de Gmelin positive.

Diazo-réaction : légèrement positive.

Urobiline et urobilinogène en grande quantité.

Pas de sang.

Pas de sucre.

12 février : l'ictère est net. L'éruption s'accroît. Pouls faible. Poumons normaux. Rate non palpable. Foie encore augmenté. La parole devient confuse. Le malade délire et s'agite pendant la nuit. Il vomit. On trouve dans les pustules de la peau du staphylocoque doré.

14 février : mort. Pas d'autopsie.

Sang : *12 février* :

Hémoglobine	24 %
G. R.	1.896.000
G. B.	800
Pas de cellules myéloïdes uniquement des cellules lymphoïdes (examen par la méthode de SATO SHOJI).	

Par la méthode de Turk :

G. B.	1.000
Petits lymphocytes	98,6
Cellules atypiques	1,1
Il n'y avait qu'un polynucléaire neutrophile et 1 éosinophile parmi les mille globules blancs observés	

Réaction des oxydes : négative.

Anisocytose et poïkilocytose : quelques cellules ponctuées polychromatophiles et basophiles.

Plaquettes	584.000
------------------	---------

Chez l'enfant japonais de 4 ans le nombre normal des plaquettes est de 550.000 environ (chiffres qui serait considéré comme trop fort en Europe et en Amérique).

OBSERVATION DE HARKINS

L. H..., fille de 2 ans. Entre à l'hôpital le 11 juin 1929 pour le mal de gorge, inanition, lassitude et fièvre.

Antécédents : coqueluche la première année. L'enfant est pâle depuis 5 semaines.

Examen : malade fébrile, extrêmement pâle. Le pharynx est rouge, les amygdales très grosses sont recouvertes d'un exsudat grisâtre ; quelques gros ganglions cervicaux, pas de ganglions axillaires. Le reste de l'examen est normal.

Urines : trace d'albumine, pus.

Wassermann négatif.

Temps de coagulation : 9'.

Plaquettes : 90.000.

Fragilité globulaire : L'hémolyse commence à 0,42 elle est complète à 0,32 % de ClNa.

Hémoglobine	24 à 45 %
G. R.	890.000 à 2.600.000
G. B.	850 à 2.000
(Ils atteignent une fois.	11.000)

12 juin :

Polynucléaires.....	8
Lymphocytes	88
Monocytes	4

6 juillet :

Polynucléaires.....	43
---------------------	----

Lymphocytes	47
Mononucléaires	4
Cellules non classées	6

On fit en tout 13 numérations.

Evolution : 3 transfusions intra-péritonéales de 400 centimètres cubes de sang total sont suivies de jaunisse.

La malade reçoit de l'épinéphrine intra-musculaire, 20 centimètres cubes d'extrait leucocytaire de SQUIBB (toutes les 4 heures pendant 8 jours).

La température reste entre 102° et 105° pendant 12 jours, et tombe à la normale en 4 jours, sortie de l'hôpital en bonne santé le 6 juillet.

Pendant 2 mois : rien à signaler.

Le mois suivant : température à 104° presque chaque jour.

Deuxième séjour à l'hôpital : Entrée le 30 octobre. Les ganglions cervicaux sont gros. On entend un murmure systolique ; on trouve une douleur du tibia droit avec ramollissement. On trépane le tibia, il n'est pas sûr qu'il y ait eu issue de pus ; en tout cas les cultures restent stériles.

Température entre 99° et 106°.

On porte le diagnostic de ostéomyélite avec septicémie qui fut confirmé par des radiographies douteuses.

Les globules rouges et l'hémoglobine présentaient les mêmes taux que précédemment.

G. B.	11.000 à 24.000
Polynucléaires	2 %
Lymphocytes	98 %

Il y avait beaucoup de formes jeunes.

Mort le 6 novembre.

Pas d'autopsie.

Cette dernière observation est assez curieuse :

une première atteinte sembla idiopathique, cependant le chiffre des globules blancs oscillait entre 850 et 11.000. La cause de cette leucocytose ne paraît pas nettement. Une rechute sans angine fut fatale.

L'observation suivante s'est déroulée chez un malade porteur d'une maladie de MIKULICZ et d'une infection de l'antré droit ; cette observation se déroule, aussi, en deux épisodes : c'est au deuxième seulement que nous voyons apparaître des lésions ulcéro-nécrotiques, très importantes, qui s'accompagnent bientôt de perte de substance.

OBSERVATION DE DWYER ET HELWIG.

J. J..., 6 ans, sexe masculin, entre à l'hôpital le 29 mars 1927, malade depuis 4 jours avec fièvre ; les paupières sont enflées, les yeux demi-fermés, les glandes lacrymales volumineuses ne sont pas douloureuses ; les parotides sont augmentées de volume à leur partie supérieure ; sont augmentées également les glandes sous-maxillaires, le ganglion sous-mental et le ganglion épitrochléen droit. La rate est un peu grosse. Ictère très léger.

Examen de laboratoire :

Sang-Hémoglobine	70 %
G. R.	3.400.000
G. B.	5.600
Polynucléaires neutrophiles	42
Lymphocytes	50
Grands lymphocytes	5
Formes de transition	3

Ensemencement de gorge : pas de bacilles diphtériques.

Radiographie de la tête : infection de l'antre droit.

Evolution : température d'infection. Fréquents saignements dus à une ulcération du septum nasal.

Traitement de l'infection de l'antre. Mais l'anémie augmente, la rate grossit. On fait deux transfusions pendant les premières semaines. Puis la température tombe et les glandes lacrymales ou salivaires régressent presque jusqu'à la normale à la fin de la 4^e semaine.

Pendant ce temps les formules sanguines s'étaient légèrement modifiées.

Début avril :

G. R.	2.240.000
Hémoglobine.....	50 %
G. B.	5.700
Polynucléaires neutrophiles	29
Lymphocytes	65
Polynucléaires éosinophiles	3
Formes de transition	3

A la fin de l'atteinte :

Hémoglobine	35 %
G. R.	2.240.000
G. B.	7.200

Les détails sont identiques.

En dépit de cette anémie croissante l'enfant se sent beaucoup mieux, il se lève et sort la 5^e semaine.

15 jours après il revient pour se faire examiner à nouveau :

La rate et les glandes sont normales, son poids est normal également ; l'enfant a bon appétit et semble bien portant.

Deuxième admission :

Le 23 mai 1927 l'enfant rentre à nouveau à l'hôpital, malade depuis 4 jours, il souffre des dents et la mâchoire inférieure gauche est enflée.

A l'examen : la bouche s'ouvre difficilement, à gauche en bas au-dessous de la 2^e molaire la gencive est enflée et saigne facilement. La gorge est enflammée et œdémateuse, une membrane grise recouvre l'amygdale gauche.

Culture : fuso-spirille, pas de bacilles diphtériques.

On administre de l'antitoxine diphtérique.

Deux jours après : même état. L'amygdale gauche est si volumineuse qu'on l'incise, il sort un peu de sang fluide.

Il existe des adénopathies cervicale, épitrochléenne et inguinale. La rate augmentée, dépasse d'un travers de main le rebord costal. Le foie est augmenté. La peau est de teinte ictérique. Le cœur et les poumons sont normaux.

Dans les urines on ne retrouve que quelques polynucléaires.

Sang :

G. R.	2.600.000
G. B.	11.800
Polynucléaires neutrophiles	12
Lymphocytes	88

Beaucoup sont jeunes. On remarque quelques cellules myéloïdes.

Evolution : Traitement : Novar 3 fois par semaine, perborate de soude en application locale, transfusion une fois par semaine.

Les saignements de nez sont fréquents, l'enfant a quelques vomissements de sang. Des oreilles s'écoule un peu de sérocité contenant des fuso-spirilles. La membrane qui recouvrait l'amygdale disparaît découvrant une aire nécrosée

d'odeur fétide, prise des piliers, du palais, du larynx, de langue, des gencives, dans cette ulcération gangréneuse.

Température 102° à 104° pendant les trois semaines suivantes. Puis retour à la normale un matin. La gorge désenfle, les ganglions cervicaux disparaissent au bout d'un mois, l'état général s'améliore. On remarque qu'une partie de l'amygdale gauche et du voile du palais ont été nécrosés ; l'amygdale droite est revenue à la normale sans perte de substance.

Les leucocytes sont tombés de 11.800 à 2.800 et y restent depuis un mois, les polynucléaires ont disparu.

2^e mois : le malade se lève et marche. Il se plaint un jour de mal de dent ; on arrache la dent ; un gonflement local de la gencive ramène l'enfant à l'hôpital ; immédiatement après l'extraction les symptômes précédents reprennent : gorge enflée et œdémateuse, adénopathie cervicale, température à 103°, 105°.

Mort 12 jours après.

Dernière numération 3 jours après la mort :

G. R.	1.700.000
G. B. (mononuclées)	2.000

Autopsie :

Stomatite gangréneuse avec adénopathies, la nécrose s'étend à la base de la langue et à l'épiglotte.

Plages nécroses de l'œsophage.

Petites ulcérations de l'estomac. Ses lésions ont une odeur fétide.

Des coupes de la langue et l'œsophage montrent de larges ulcérations recouvertes de bacilles en masse et de débris de nécrose. Les ulcères montrent une brusque transition d'épithélium normal à des lésions de nécrose. Peu de réaction leucocytaire et uniquement mononucléée. Mêmes caractères des lésions stomacales.

Ganglions cervicaux : le réticulum est bouleversé, prolifération des cellules endothéliales : quelques-unes contiennent des pigments.

Foie : 1 kg. 50, quelques points de nécrose.

Rate : 220 grammes, la capsule est épaissie, l'organe est scléreux. On y trouve quelques cellules géantes (sans doute grands phagocytes endothéliaux) et quelques aires de nécrose. Pas de polynucléaires.

Dans les poumons, le cœur, les surrénales, les reins on trouve quelques petites hémorragies et des petits points de nécrose.

La moelle est très riche en cellules dont la majorité sont des leucocytes mononucléés. On trouve également quelques cellules dégénérées en caryokynose, quelques amas bactériens, et quelques myélocytes.

Voici une observation chez un petit néphritique.

OBSERVATION DE SCHWARTZ

Il s'agit d'un garçon âgé de 9 ans.

Il a fait, il y a un an, une néphrite avec crises éclamptiques, albuminurie et cylindres. Une amélioration se produisit, mais, à la fin du mois de mai survinrent de nouvelles convulsions et une température à 40°. Au bout de 8 jours l'état s'améliora mais, l'enfant retomba bientôt malade avec une température également à 40°. En même temps, apparaît une stomatite avec ulcération des gencives et adénite douloureuse de la région sous-maxillaire droite qui augmenta peu à peu de volume et pris la forme d'un infiltrat dans lequel les ganglions étaient difficilement palpables.

Les chirurgiens concluaient à une adénite inflammatoire et conseillaient l'examen du sang qui fut fait par SCHWARTZ.

Résultat :

Diminution des leucocytes : 600 par millimètre cube avec disparition complète des ploynucléaires et des éléments granuleux. Il n'existait que des lymphocytes. SCHWARTZ chercha des granulocytes sur 6 préparations, sans en trouver un seul.

Il trouva 2.000.000 de globules rouges sans rencontrer d'hématies nucléées. Il nota de la poikilocytose.

La mort eu lieu 4 jours après.

Pas d'autopsie.

L'observation suivante (dont nous n'avons pu avoir qu'un résumé) nous montre une étiologie différente des autres : c'est à la suite d'une pneumonie qu'est survenue l'agranulocytose.

OBSERVATION DE RUPELIUS

Enfant de 6 mois 1/2, aux antécédents héréditaires très chargés, hérédo-syphilis certaine, qui, peu de jours après la défervescence d'une pneumonie présente à nouveau de la fièvre avec, angine et nécrose des muqueuses bucco-pharyngées.

Pas d'hémorragie associée.

L'examen de sang montre une disparition complète des leucocytes neutrophiles et de tous les autres granulocytes. Mais, 4 jours après, ceux-ci remontent à 30 % et bientôt à 50 %.

La nécrose pharyngé, en même temps, s'améliore et l'enfant guérit.

L'observation de MEDWIN LEALE est des plus curieuses.

C'est une furonculose avec agranulocytose récurrente dont l'observation peut être poursuivie aujourd'hui encore.

OBSERVATION DE MEDWIN LEALE

Antécédents héréditaires : famille sans tare. Mère d'une trentaine d'années, qui, au cours de sa deuxième grossesse, fait une crise d'éclampsie au 8^e mois : elle met au monde un garçon bien développé, 6 livres, mais prématuré.

Antécédents personnels : enfant nourri au sein, puis au lait frais, au lait condensé ; aucun ne donne de résultats satisfaisants. On l'amène à trois mois et demi, pesant 8 livres ; ayant eu deux attaques d'anurie qui ont duré 24 à 36 heures ; les premières gouttes d'urine à la reprise des mictions étaient teintées de sang.

20 septembre 1908 : Il est amené pour diarrhée, il a eu plusieurs selles liquides verdâtres, et présente une fièvre légère.

L'enfant est mal développé, mais l'examen somatique est normal. Mis à un régime approprié il commence à augmenter régulièrement.

19 octobre : quelques pustules apparaissent sur le cou et le menton, on les vide et les panse.

19 décembre : attaque de furonculose. On redonne à l'enfant une nourrice, et il reprend du poids. A 1 an il pèse plus de 10 kilos.

Description des attaques de furonculose. Elles se répètent toutes les deux ou trois semaines. La température à ce moment monte, devient rémittente, elle atteint son summum au moment où les furoncles mûrissent. Ils sont au nombre de 2 à 5. Ils sont souvent accompagnés d'inflammation buccale avec éléments aphteux se résolvant en nécrose assez importante. L'attaque dure 3 à 10 jours.

Examens de sang répétés. Pas de plasmodium. D'ailleurs l'accès n'est pas influencé par la quinine. Jamais d'anémie. La leucopénie est la règle avec une lymphocytose constante.

Exemple : 25 octobre 1909 :

Petits lymphocytes	65,8 %
Grands lymphocytes	32,2
Poly-neutrophiles	1
— éosinophiles	0,8
— basophiles	0,2

6 décembre 1909 :

Petits lymphocytes	61,8
Grands —	34
Polynucléaires neutrophiles	1
— éosinophiles	2,8
— basophiles	0,4

Toutes les autres numérations sont exactement semblables. La culture de pus des éléments cutanés montre : du staphylocoque doré, pur.

Examen à 18 mois : bel enfant un peu pâle, d'intelligence normale. Il marche et a 15 dents. La rate n'est pas palpable. Les ganglions sont normaux. On prépare un auto-vaccin. Pendant 2 mois pas d'attaques. Reviendront-elles ?

*
* *

Elles revinrent. RUTLEDGE, PRUSS et THAYER publièrent en juin 1930 la suite de cette curieuse observation ; ils signalent qu'après la naissance du malade la mère fit deux fausses couches. Quant au sujet il présente toujours exactement les mêmes troubles, avec polypénie et leucopénie. Entre les attaques la santé est parfaitement conservée.

Nous mettrons tout à fait à part, les cas suivants :

D'abord, les observations de FARMAKEIDIS, où l'agranulocytose n'est qu'un symptôme qui passerait inaperçu, au cours de diphtéries typiques, si l'on ne faisait pas, systématiquement l'examen de sang. L'angine diphtérique, d'aspect habituel, ne présenterait aucune nécrose.

Ensuite, l'observation de GUTLEIN publiée comme scarlatine. Contrairement à la précédente, on y note quelques ulcérations buccales, mais, peut-être, ne s'agit-il que d'une angine grave de la scarlatine, auquel cas, l'agranulocytose ne serait plus qu'un épiphénomène sans importance ? Faut-il, au contraire, considérer l'éruption comme un érythème scarlatinéiforme et l'affection comme une atteinte d'agranulocytose essentielle ? Le compte rendu que nous avons pu lire, omet de signaler qu'il y avait eu d'autres cas de scarlatine dans le voisinage.

OBSERVATIONS DE FARMAKIDIS

OBSERVATION I

B. V..., âgé de 3 ans, né à terme de parents sains, aucune maladie antécédente, il est amené à l'hôpital le 13 janvier 1928 ; depuis 2 jours il est atteint de fièvre et de violent mal de gorge. La température est à 40°, le pouls à 150, la respiration à 28.

Par l'examen clinique et le laboratoire, il résulte que l'en-

fant est atteint d'angine diphtérique avec symptômes d'allure très grave.

Les urines contiennent 0 gr. 50 % d'albumine, pas d'éléments morphologiques à l'examen microscopique.

Le petit malade est sorti de l'hôpital le 30 janvier 1927 complètement guéri au 29^e jour de la maladie après avoir reçu 200.000 unités initiales de sérum anti-diphtérique.

Des examens de sang ont montré une formule pauvre en polynucléaires qui bientôt s'améliora.

	14 Janvier	17 Janvier	30 Janvier
G. R.....	3.900.000	—	—
G. B.....	2.300	3.100	6.300
Polynucléaires neutro-			
philes.....	2,6	24,6	47,8
Lymphocytes (grands).....	24	21,9	30
Moyens lymphocytes..	16,6	10,5	7,2
Grands mononucléaires	23,6	12,9	9
Polynucléaires éosino-			
philes.....	0	0	0,9
Formes de passage....	3,3	16,4	5,1
Cellules de Turk.....	16,6		0
Ombres nucléaires....	13,3	13,7	0

Les observations suivantes sont absolument superposables à la première au point de vue clinique

OBSERVATION II

Garçon de 7 mois.

G. B.	2.500
Polynucléaires.....	9,3

OBSERVATION III

Fille de 4 ans.

G. B.	1.150
Polynucléaires.....	1

OBSERVATION IV.

Garçon.

G. B.	2.200
Polynucléaires.....	3

OBSERVATION V

Garçon de 2 ans 1/2.

G. B.	1.750
Polynucléaires.....	2

OBSERVATION VII

Fille de 6 ans.

G. B.	2.100
Polynucléaires.....	2,5

OBSERVATION DE GUTHLEIM

Il s'agit d'une enfant de 5 ans, faible d'esprit, atteinte d'épilepsie depuis l'âge de trois ans.

Le début se fait par une élévation thermique à 38°6, une angine rouge et un exanthème scarlatiniforme.

L'examen du sang montre :

Lymphocytes	35
Monocytes	4,5
Polynucléaires neutrophiles	59,5
— éosinophiles	3

La température demeure à 39° et 9 jours après le début, elle est à 40°. A ce moment, la formule sanguine est la suivante :

G. B.	2.000
Polynucléaires neutrophiles	3
— éosinophiles	2
Monocytes	3
Lymphocytes	92

Les amygdales sont très rouges, il existe une tuméfaction modérée des ganglions ; il n'y a pas de bacilles de Loeffler.

Dans les cinq jours qui suivent, des ulcérations apparaissent dans la bouche, le nombre de G. B. passe à 3.200, 2.100, 7.500, 3.200. A cette dernière période, on note :

Lymphocytes	32
Monocytes	3
Plasmazellen	27
Polynucléaires neutrophiles	6,5
— éosinophiles	0,5
Myéloblastes	2
Promyélocytes	3,5
Myélocytes	17
Formes jeunes	8

Dans la série rouge : polychromasie anisocytose, granulations basophiles, pour 100 G. B., il y a 2 normoblastes et un mégaloblaste.

Mort 14 jours après le début.

Autopsie : ulcérations buccale.

La rate est augmentée de volume. A la coupe, sa structure est bouleversée, la charpente a une teinte rouge-gris. la pulpe présente de très nombreuses cellules de la série myéloïde érythroblastique et de rares éosinophiles.

Nous citerons, pour terminer, l'observation d'IBERBEIN dont nous n'avons qu'un court compte rendu, mais qui insiste sur l'origine bien particulière de cette agranulocytose.

OBSERVATION D'IBERBEIN

Fillette de 8 ans, porteuse d'une tuberculose pulmonaire cavitaire qui présentait en plus une grosse rate et une anémie considérable avec la formule leucocytaire caractéristique de l'agranulocytose.

L'étude histo-pathologique de la moelle du sternum et du fémur, faite après la mort de l'enfant, a révélé la présence de B. K. et un arrêt presque complet de la fonction de régénération des granulocytes.

DISCUSSION DE CES AGRANULOCYTOSES SECONDAIRES A UNE INFECTION LOCALE

Ce ne sont pas des maladies de Werner SCHULTZ, leur tableau est trop différent de cette affection.

Plusieurs ne présentent même pas de signes généraux bien alarmants.

Dans 5 observations seulement sur 12, nous voyons signaler une angine et dans 2 cas seulement il s'agissait de lésions ulcéro-nécrotiques typiques. L'une

d'elles (MIKULOWSKI) note ces lésions dans l'oreille : nécrose du tympan et du manche du marteau.

Les formules sanguines sont des plus fantaisistes : dans les unes on voit une anémie importante, dans les autres le chiffre des globules rouges est normal. On voit signaler de la leucocytose en particulier dans l'otite de NOBÉCOURT, et dans plusieurs cas qui se terminent d'ailleurs par une suppuration : CHRISTOFF).

Il peut y avoir un syndrome hémorragique : NOBÉCOURT, DWYER et HELWIG.

Un seul fait demeure constant : c'est l'absence de polynucléaires dont le chiffre oscille entre 0 et 10. Ce fait doit être à lui seul de mauvais pronostic, car la plupart de ces observations ont eu une issue fatale.

Les lésions, constatées à l'autopsie, ne sont pas celles d'une maladie de WERNER-SCHULTZ. Les lésions de la moelle sont multiples elles portent globalement sur toute les fonctions de la moelle et ne sont pas électives.

Enfin, dans certaines observations, comme celles de FARMAKIDIS, l'agranulocytose est réduite à un simple symptôme, découvert fortuitement et que rien ne vient traduire cliniquement. Il s'agit peut-être là d'une sensibilité particulière de la moelle osseuse aux infections.

INTERPRÉTATION ÉTIOLOGIQUE DES FAITS

L'angine est-elle la porte d'entrée de l'affection ? Il est difficile de conclure. L'angine, dans plusieurs cas était secondaire au début de l'affection : par exemple dans l'observation II de BIGLER et BRENNEMANN, il est vrai que, dès le début l'état de la gorge était défectueux, grosses amygdales cryptiques et saignantes ; dans l'observation de ROBERTS et KROCKE, prise chez un adulte, c'est l'agranulocytose qui précède les lésions ulcéro-nécrotiques.

Beaucoup d'auteurs ont prétendu que la polypénie à l'origine de ces lésions : l'organisme privé de sa principale défense laissait les microbes saprophytes des muqueuses attaquer celles-ci, d'où nécrose. Cette interprétation ne semble pas exacte : aux chiffres de polynucléaires les plus bas ne correspondent pas les atteintes les plus graves. A cette objections, il fut répondu qu'il ne fallait pas considérer le chiffre absolu de polynucléaires, mais leur valeur physiologique toujours considérablement amoindrie. Une deuxième objection plus importante consiste dans le fait que l'on peut trouver des polypénies extrêmement accentuées en dehors de toute maladie de Werner SCHULTZ.

Les cas de FARMAKIDIS étaient des diphtéries moyennes, sans aucun signe inhabituel, rien en dehors de l'examen du sang ne pouvait laisser supposer ce phénomène : aucune manifestation clinique, pas la moindre nécrose. Ces diphtéries ont évolué comme si elles n'avaient présenté aucun trouble sanguin. Dans les observations de PETIT, de CHRISTOF, les granulocytes ne sont guère nombreux et cependant, il n'y a aucune nécrose.

Chez l'enfant, nous avons vu que l'agranulocytose essentielle pure était rare. Elle l'est déjà chez l'adulte où les cas les plus fréquemment observés sont des cas d'association à des syndromes anémiques et hémorragiques. Leur existence dans les cas d'agranulocytose chez l'enfant ne doit pas faire rejeter le diagnostic de maladie de Werner SCHULTZ, car ils sont extrêmement discrets et l'on sait avec quelle facilité, au cours d'une injection, l'enfant présente une anémie, des épistaxis.

L'étiologie de la maladie de Werner SCHULTZ a été des plus discutée. Chaque auteur a vu un ou deux cas et peut difficilement avoir une vue générale de la question : aussi, bien des théories sont-elles en présence ?

Théorie de la prédisposition particulière de TURK et STURSBURG, de MOUZON, pour qui le sujet atteint possédait une débilité granulocytaire antérieure. Les antécédents des malades aux observations

recueillies par nous ne présentaient jamais aucun fait à retenir, leurs ascendants ou collatéraux n'étaient atteints d'aucune affection sanguine. Si cette prédisposition existe, elle est latente. Il est logique, cependant, de penser qu'elle existe, à un certain degré, les sujets atteints sont très rares et nous voyons les microbes les plus banaux être cause de sidération myéloïde. Dans certaines observations (PAROULEK) la malade guérit d'une première atteinte et succombe lors d'une deuxième atteinte déterminée par une angine banale.

Nous citerons un autre fait pour illustrer cette supposition : M^{lle} LANDOWSKI, assistante du Dr DARRÉ, nous a cité de mémoire le cas suivant, l'observation n'a pu être retrouvée *in extenso* : un enfant entre dans le service au début de 1931 avec le diagnostic d'angine diphtérique : il présentait une angine blanche, mais d'aspect différent de celui d'une angine diphtérique, l'examen ne révéla aucun bacille de KLEBS-LOEFFLER, l'examen du sang montra une forte polypénie : 8 à 10 % seulement de polynucléaires. L'enfant guérit spontanément, mais il fit une rougeole 2 à 3 semaines après et la numération sanguine montra la même polypénie qu'au cours de l'angine. Il n'y eut aucune nécrose et l'évolution ne fut pas influencée par ce chiffre bas de polynucléaires.

Ici, il semble bien y avoir prédisposition.

Les Américains ont voulu voir à l'origine de l'agranulocytose, une infection des voies respira-

toires supérieures qui leur est chère : les caries dentaires.

D'autres auteurs ont incriminé des troubles endocriniens, (les femmes sont, chez l'adulte, plus souvent atteintes que les hommes) d'autres encore, une insuffisance des émonctoires. EMPEY et PROESCHER insistent sur le rôle nocif de certains modes de chauffage.

« Il s'agit toujours de causes individuelles et non pas d'une cause commune à tous les malades » (CHALIER, MARTIN et NAUSSAC).

Théorie infectieuse : celle de SCHULTZ où il s'agirait d'une infection à germe inconnu ; celle de ZIKOWSKY, à streptocoques, nous avons vu que deux observations d'enfants (KATO et VORWALD, BLECHMANN et BAGOT) semblent lui donner raison.

L'aspect clinique de l'affection semble donner toute vraisemblance à cette théorie : nous ne retiendrons pas ici le cas de contagion rapporté par LIPINSKI et ARMOSKAWA sur lequel nous n'avons pu avoir de détails suffisants. Mais, nous insisterons sur l'état général du malade : prostré, abattu, plongé dans le typhos, tout fait prévoir qu'il s'agit d'une septicémie grave.

Souvent, malgré toutes les précautions prises, malgré la répétition des examens, les hémocultures restent négatives. Lorsqu'elles sont positives, leur valeur reste discutable. Il s'agit d'hémoculture tardivement positives à une période préagonique, ou

d'hémocultures positives au cours d'une intoxication. Dans ces deux cas, il s'agit de microbes de sortie.

Les hémocultures positives précocément, sont assez rares, quoique l'allure septicémique des agranulocytoses soit d'une extrême intensité. Les microbes ainsi retrouvés sont très différents : streptocoque hémolytique, staphylocoque, pyocyanique, perfringens. Plusieurs microbes associés ont même été vus au cours de la même septicémie.

Pour FRIEDMANN, l'action, parfois durable, de la radiothérapie s'opposerait à la conception microbienne ; cette objection n'est pas irréfutable : les rayons peuvent, passagèrement exciter la fonction génératrice des granulocytes de la moelle et permettre ainsi à l'organisme de se débarrasser peu à peu de ses germes et de ses toxines.

Cette théorie infectieuse nous paraît la plus raisonnable, soit à germe connu : streptocoque hémolytique, soit à germe inconnu, qui serait spécialement responsable des lésions ulcéro-nécrotiques. S'agit-il d'un virus filtrant ? la question reste entière. Elle est difficile à résoudre : l'affection évolue très vite, elle est rare, chaque auteur en a vu très peu de cas ; aussi les essais expérimentaux sont-ils rendus difficiles.

Ces essais donnent peu de résultats, d'ailleurs discordants. Ils ont pourtant établi :

— que le sérum des agranulocytaires n'est pas bactéricide ;

— que la septicémie à elle seule ne peut reproduire

l'agranulocytose, elle reproduit seulement un trouble de la leucopoïèse : parfois leucopénie, le plus souvent leucocytose. Elle n'a pu provoquer qu'un léger fléchissement du chiffre des polynucléaires, jamais de chutes semblables à celles qu'on observe en clinique.

Seuls, les toxiques médicamenteux, le benzène, l'arsenic, peuvent reproduire expérimentalement un tableau clinique identique à celui de l'agranulocytose essentielle. Les intoxications accidentelles observées en clinique constituent souvent de véritables expérimentations. Ces intoxications peuvent, soit agir sur la série granulocytaire seule et reproduire une maladie de WERNER SCHULTZ avec toutes ses lésions ulcéro-nécrotiques, soit, toucher toutes les fonctions de la moelle osseuse et donne des anémies globales graves avec thrombopénies.

En présence de ces faits, on est amené à penser qu'il est vraisemblable d'admettre que (la maladie de WERNER SCHULTZ) est d'origine infectueuse, mais rien ne peut, jusqu'ici le prouver. En tout cas, l'agent microbien n'agirait pas directement mais, à distance, par ses toxines. Comment, en effet, supposer que les corps microbiens puissent circuler assez vite pour envahir la moelle osseuse en quelques heures à peine, et l'anihiler dans ses fonctions ? D'ailleurs, on n'a jamais retrouvé de corps microbiens, dans la moelle, en suffisante abondance, ou bien il s'agissait de pullulations microbiennes cadavériques (c'est ainsi qu'il est difficile de tenir compte des constatations de

BOCCAGE et FILLIOL trouvant, après la mort, du perfringens, en abondance dans la moelle.

Les toxines, agissant plus rapidement, iraient d'emblée se fixer sur le tissu myéloïde et plus particulièrement sur les cellules formatrices des granulocytes. En effet, la polypénie est une conséquence du manque de formation des polynucléaires et non de leur destruction périphérique. Il ne s'agit pas, non plus, d'une répartition inégale des granulocytes. Ces deux hypothèses sont ébranlées par l'épreuve de la chasse adrénalinique qui, faisant sortir de leur retraite tous les leucocytes non circulants ne détermine chez l'agranulocytaire qu'une leucocytose très relative et ne fait apparaître, chez lui, aucune forme jeune.

Enfin, certains auteurs ont dit que la sidération de la moelle osseuse était totale. La granulopénie n'apparaît prédominante, que parce que les polynucléaires ont la vie plus courte que les hématies.

L'évolution de l'agranulocytose-maladie étant courte, l'anémie et la thrombopénie n'ont pas le temps de se manifester. En réalité, aux examens anatomo-pathologiques, la moelle des agranulocytaires est dépourvue de myélocytes et l'on retrouve des érythoblastes en abondance normale. Les cas où la moelle osseuse est dépossédée de toutes ses fonctions ne doivent pas être considérés comme des agranulocytoses mais comme des aleucies.

La place nosographique de l'agranulocytose est

assez délicate à fixer et nous avons écarté à dessein ce sujet du cadre de notre étude. Les auteurs ne sont pas d'accord sur la terminologie ; il est souvent difficile, de ce fait, de comparer leurs conceptions.

On ne peut la classer parmi les neutropénies. Elle diffère des neutropénies banales par sa proportion bien particulière de polynucléaires et de mononucléaires. Elle diffère des leucoses neutropéniques par le manque ou la rareté des leucocytes jeunes. D'ailleurs, les polynucléaires des autres neutropénies sont normaux dans leur aspect et dans leurs fonctions alors que les polynucléaires apparus dans le sang des agranulocytaires, après une chasse adrénalinique, ont des formes très anormales.

Elle se distingue toujours très nettement des mononucléoses (qui ne sont pas des neutropénies) la mononucléose est toujours à taux très élevé, l'évolution de l'angine à monocytes est favorable.

L'agranulocytose forme donc une entité spéciale. COHEN voudrait en considérer deux sortes, l'une : avec quelques rares myélocytes permettant de la comparer à l'anémie plastique, (l'observation de GUTHLEIM, chez un enfant de 5 ans, citée plus haut, est un de ses exemples parmi 11 observations de formes plastiques) il a relevé trois cas de guérison, le pronostic serait donc plus favorable que dans une deuxième variété d'agranulocytose, homologue à l'anémie aplastique où il n'y aurait aucun essai de régénération. De cette notion découleraient pour « l'agranulocytose plastique » des essais thérapeu-

tiques spéciaux ; méthode de WHIPPLE et estomac de porc.

L'agranulocytose se différencie de l'aleucie de FRANK où toutes les lignées sanguines sont atteintes, mais il est difficile de fixer une barrière infranchissable entre ces deux affections. Nous avons vu que l'agranulocytose absolument pure est rare, beaucoup plus fréquente est l'agranulocytose associée à une anémie, à une thrombopénie ou à ces deux carences réunies. D'autre part, l'agranulocytose est un des éléments de l'aleucie.

TRAITEMENT

Ce chapitre ne résout pas le problème de la thérapeutique de l'agranulocytose, il expose seulement les différentes méthodes employées.

Si nous considérons en bloc la thérapeutique de la maladie de Werner SCHULTZ, des syndromes agranulocytaires et du symptôme agranulocytose ; c'est que l'agranulocytose essentielle du fait de son étiologie inconnue ne peut bénéficier d'un traitement spécifique.

On peut diviser les moyens thérapeutiques en deux classes : ceux qui visent la cause de l'agranulocytose, et ce sont tous les médicaments anti-infectieux, spécifiques ou non.

Ceux qui veulent réparer l'agranulocytose elle-même.

Traitement de l'infection.

— Ce sont d'abord tous les antiseptiques : FRIEDMANN employait l'arsenic ; VON DOMARUS, le néosalvarsan ; que ces médicaments soient seuls ou asso-

ciés, ils ne seraient guère employés aujourd'hui où l'on connaît bien des observations d'agranulocytoses post-arsenicales, en Allemagne on emploie : le solganol, le 220 soluble, la mercurochrome, l'acridine, la trypan-flavine :

Aucune de ces thérapeutiques n'a donné de résultats pleinement satisfaisant.

— Pour ZIKOWSKI : l'agranulocytose étant une septicémie à streptocoque, il est logique d'employer du sérum antistreptococcique polyvalent. Il obtient ainsi deux guérisons.

Traitement de l'agranulocytose elle-même.

Cette méthode essaye de donner au malade ce qui lui manque : soit en provoquant une réaction leucogène artificielle, soit en lui donnant par transfusion directement les éléments dont son sang a besoin ;

— Pour déterminer une réaction leucogène on peut employer le lait, la térébenthine, les nucléoprotéides (REZNIKOFF, qui obtint ainsi de bons résultats : 20 à 30 centimètres cubes par jour d'extraits leucocytaires.

Certains auteurs donnent de l'adrénaline se fondant sur les expériences de BERCHTOLD (injections répétées chez le chien mobilise les cellules jeunes de la moelle). Mais comme la moelle ne forme plus de granulocytose ces moyens sont plus ou moins illusoires.

Un seul fait est à retenir : l'emploi des nucléotides

du pentose qui ont donné d'excellents résultats à JACKSON, PARKER, RINEHARD et TAYLOR dans plusieurs cas de leucopénie avec polypénie.

Dans le commerce le produit est connu sous le nom de nucléotide K. 96. — On injecte dans les veines à raison de 0 gr. 7 dilué dans 100 centimètres cubes d'eau salée tous les jours pendant 4 jours. Concomitamment, on injecte chaque jour 0 gr. 7 de nucléotide K. 96 également, dilué dans 10 centimètres cubes d'eau distillée intramusculaire jusqu'à amélioration, chez l'enfant on donne seulement : 0 gr. 10 de nucléotide, I. V. à la première injection et 0,35 aux suivantes (les auteurs ont eu des chiffres leucocytaires et polynucléaires qui se relevaient rapidement dans 13 cas).

La radiologie peut être employée également pour exciter la leucopoïde.

Pour LEUCHTENBERGER, pour TAUSSIG et SCHWEBELÉN il faut employer la dose excitante : 1/20 de la dose érythémateuse, 2 à 3 minutes journallement. Pour FRIEDMAN, cette dose ne serait pas suffisante. En tout cas, les auteurs sont d'accord pour employer de petites doses (les grosses doses déterminent de la leucopénie), pour irradier de grandes surfaces et les os longs. S'il y a amélioration, elle se fait sentir dans les heures qui suivent.

Cette méthode donne 28 % de guérisons (gros chiffre pour des agranulocytoses) statistique, de FRIEDMAN.

La transfusion : abondante et répétée garde toute sa valeur ; les résultats sont dissemblables.

Pour BANTZ, et FEER, elle n'a aucune action sur les troubles sanguins.

Quand elle donne de bons résultats le chiffre leucocytaire et polynucléaire se relève ; les hématies augmentent de nombre et les H. granuleuses apparaissent.

Bien des auteurs ont associé plusieurs de ces méthodes, ce qui semble prudent. Nous avons déjà signalé que CHALIER, MARTIN et NAUSSAC ont montré qu'il ne suffisait pas d'enrayer la marche des troubles sanguins pour guérir le malade.

CONCLUSIONS

1^o L'agranulocytose est encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte, pour une dizaine d'observations d'adultes on retrouve une observation d'enfant.

Les deux sexes sont également atteints, elle sévit surtout dans la seconde enfance.

2^o L'agranulocytose chez l'enfant est rarement pure, presque toujours associée à une légère anémie et thrombopénie.

3^o Parmi les observations d'agranulocytose chez l'enfant, il y a quelques cas de maladie de Werner Schültz, et beaucoup d'observations d'états infectieux : septicémie, suppurations locales s'accompagnant du *symptôme agranulocytose*.

4^o L'origine infectieuse et peut-être septicémique d'une telle affection est vraisemblable mais non prouvée.

5^o Les lésions de la moëlle osseuse sont vraisemblablement provoquées par une toxine microbienne, agissant exactement comme les toxiques médicamenteux.

Vu : Le Doyen,	Vu : le Président de Thèse,
ROUSSY.	NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD, BARIETY, DESBUCQUOIS. — Hypogranulocytose. *Société méd. Hôp. Paris*, 15 mai 1931.
- ACHARD, COSTE et CAHEN. — Anémie avec granulopénie provoquée par les sels d'or. *Le Sang*, n° 5, 1933.
- ACHARD, HOROWITZ et PATEY. — Angine hypo-granulocytaire. *Le Sang*, 5 juillet 1933.
- ANDRIEU, JAULMES et PASSA. — *Sté méd. Hôp. Paris*, 30 octobre 1933.
- AMEUILLE et BRAILLON. — 7 cas d'agranulocytose après aurothérapie. *Sté méd. Hôp. Paris*, n° 32, 9 décembre 1932.
- APPERMANN, BEREST. — *Pol. Gaz. Lek.*, t. XI, n° 20, p. 369, 15 mai 1932.
- AUBERTIN et LÉVY. — *Le Monde Médical*, p. 885, 1926.
- AUBERTIN et LÉVY. — *Sté méd. Hôp.*, p. 456, 1928.
- AUBERTIN et LÉVY. — *Annales de Médecine*, 1930.
- AUBERTIN et LÉVY. — *Archives des Maladies de Cœur et des vaisseaux*, p. 369, 1928.
- AUBERTIN. — L'Agranulocytose. *La Médecine*, p. 469, Mars 1928.
- AUBERTIN, BLANCKSTEIN et LEHMANN. — *Sté Méd. Hôp.*, 24 mai 1929.
- AUDOUARD. — Thèse de Paris, 1933.
- BABONNEIX et MIGET. — *Gaz. Hôp.*, 7 juin 1933.
- BACALOGHU, LITARCZECK, STELLA LITARCZECK. — Streptocoques et Syndrome Agranulocytaire. *Le Sang*, n° 4, 1932.
- BAIZE et BOQUIEN. — L'Agranulocytose. *Gaz. Hôp.* n° 2, 5 janvier 1929.
- BALTZER. — Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose. *Virchow's Archiv.*, p. 681, 1929.

- BANTZ. — Leukämieartige Zustandsbilder mit dem Blutbefund einer extremen Leukopenie. *Med. Klin.*, n° 51-52, p. 1705, 1923.
- BANTZ. — *Münchner Med. Woch.*, n° 24, p. 1200, 17 juillet 1925.
- BÉLIARD, AZERAD, KRITCHEWSKY. — *Revue de Stomatologie*, Paris 16 janvier 1934.
- BELIARD et LEBOURG. — *Revue de Stomatologie*, Paris, 11 novembre 1933.
- BENNAT et PFEUFFER. — *Münchner Med. Woch.*, n° 31, p. 1283.
- BENHAMOU. — *Annales de Médecine*, février 1930.
- BENHAMOU. — *Le Sang*, 1930.
- BENHAMOU, NOUCHY et SUDAKA et PLANTY. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 1072. 6 Novembre 1933.
- BERT. — *Soc. des Sciences Méd. de Montpellier*, 21 juillet 1933.
- BLANTON et RICHMOND. — *G. M. M. A.*, P. 2099, 22 juin 1929.
- BIGLER et BRENNEMANN. — Sepsis Leucopenia in Children. *American Journal of Diseases of Children*, p. 515, Septembre 1930.
- BICKEL. — *Wiener Klin. Woch.*, p. 1186, n° 37.
- BLECHMANN. — *Soc. pédiatrie*, 19 juin 1934.
- BLUMER. — *Int. Clin.*, p. 93-97, septembre 1931.
- BOCAGE et FILLIOL. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 28 décembre 1928.
- BOUCHÉ. — *Soc. Méd. Hôp. de Bruxelles*, 11 janvier 1930.
- BRAILLON. — *Le Sang*, p. 231, 5 décembre 1933.
- BRAILLON. — *Le Sang*, p. 352, 5 février 1934.
- BRAILLON. — *Le Sang*, p. 356, 5 février 1934.
- BRIX. — *Wiener Klin. Woch.*, p. 1185, n° 33, 1928.
- BRODIN et DUMAS. — Aleucie hémorragique. *Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1^{er} juillet 1934.
- BROMBERG et MURPHY. — *J. A. M. A.*, p. 1266, avril 1929.
- BRUGSCH et LANTSCH. — *Münchner Med. Woch.*, p. 1014-1016, 30 juin 1933.
- BUCK. — *J. A. M. A.*, 9 novembre 1929.
- CANTEGRIT. — Syndromes agranulocytaires d'origine bismuthique. *Thèse*, Paris 1932.
- CARRAN. — Agranulocytose chez l'enfant. *Annales de la Faculté de Montévidéo*, p. 1082, janvier et février 1928. Traduction : *Le Nourrisson*, p. 327, 1928.

- CARNOT, DELAFONTAINE, VERAN. — *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 5 juin 1931.
- CARNOT, WEISSENBAACH, BOLTANSKI et Jean WEIL. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1^{er} juillet 1927.
- CASSOUDS, POINSO, ZUCCOLI, MONTUS et GUEIRAD. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 18 janvier 1932.
- CHABAUD, GINSBOURG, SANGLET. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 novembre 1933.
- CHALIER, MARTIN et NAUSSAC. — Sur l'Agranulocytose. Etude anatomique expérimentale pathogénique clinique et thérapeutique. *Le Sang*, n° 9, 1932, et n° 1, 1933.
- CHALIER, PLAUCHU et BADINAND.
- CHEVALLIER. — La Maladie de Werner SCHULTZ. — *Le Sang*, p. 317, 1929.
- CHEVALIER et BIZE. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, p. 847, 1928.
- CHEVALLIER et FLANDIN. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1929, p. 836.
- CHIARI et REDLICH. — *Wiener klin. Woch.*, p. 410, n° 52, 1926.
- CHRISTOFF. — Agranulocytose chez le nourrisson. *Wiener klin. Woch.*, n° 4, 14 mars 1929 et *Presse Méd.*, 20 juillet 1929.
- CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 8, 1927.
- CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL. — p. 412, *La Médecine*, mars 1929.
- COHEN. — *Le Sang*, p. 936, 1933.
- COMBY. — Agranulocytose chez l'Enfant. *Revue Générale Archives de médecine*, p. 108, 116, 1933.
- CORDIER et STIBIO. — *Marseille Médical*, p. 625, 1^{er} mai 1934.
- DAZ. — *J. A. M. A.*, p. 91, n° 22, 1928.
- DELPIANO. — *Riforma Medica*, t. II, 1931.
- DELVOYE. — L'Agranulocytose. *Thèse d'Alger*, 1930-31.
- DODD et WILKINSON. — Sever Granulocytic aplasia of the bone marrow *J. A. M. A.*, p. 633, 1928.
- DOXIADES. — *Klin. Woch.*, 5 mars 1932.
- DUFOURT. — Angine agranulocytaire chez une fillette de 12 ans. *Société de Pédiatrie*, p. 508, n° 10, 1927.
- DUMITRESCO. — *Archives des Maladies du Cœur et du Sang*, t. XXV, n° 1, janvier 1932.

- DWYER et HELWIG. — *American Journal of Diseases of Children*, p. 1041, juin 1928.
- ELKELES. — *Med. Clin.*, n° 16.
- EMPEY et PROESCHER. — *Am. Journ. of Dis. of Chil.*, volume XLII, avril 1932.
- EHRMANN et PREUSS. — *Klin. Woch.*, n° 6, 1925.
- FABRE. — *Soc. de Med. de Toulouse*, octobre 1933.
- FARMAKIDIS. — *Presse Méd.*, 28 août 1929.
- FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — *Annales de Médecine*, n° 2, p. 97, 1924.
- FEER. — *Schweiz. Med. Woch.*, n° 26, 1926.
- FISCHER. — *Michigans State Med. Soc. J. Grand Rapids*, p. 435, juin 1930.
- FIESSINGER Noël, (Ph.) DECOURT et LAUR. — *Le Sang*, p. 323, 1931.
- FITZ-HUGH et KRUMBACH. — *A. J. of Med. Science*, janvier 1932.
- FLANDIN. — *Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, p. 59, 1926.
- FLANDIN, ESCALIER, JOLY, CARLOTTI, MACÉ de LEPINAY. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1933.
- FLANDIN et ROBERTI. — *Soc. Méd. Hôp., Paris*, 13 janvier 1922.
- FOGH et LORENZEN. — *Hospitalstidende*, t. LXXV, p. 947, 1932.
- FRANK. — *Berl. Klin. Woch.*, n° 3, p. 41.
- FRIEDMANN et BEER. — *Deutsche Med. Woch.*, p. 430, mars 1933.
- FRIEDMANN. — *Deutsche Med. Woch.*, n° 52, 1927.
- FRIEDMANN. — *Deutsche Med. Woch.*, 6 juin 1930.
- FUMAGALLI. — *Pensiero Med.*, 20 mars 1927.
- GALAVIELLE. — *Thèse de Montpellier*, 1930.
- GARIN, CHAPUIS et ECHEL. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 2, p. 54-58, 20 janvier 1933.
- GARRODD et WILLIAMS. — *The Lancet*, n° 1, p. 28, février 1932.
- GAUTIER et FAUVERT. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 1032, 12 juin 1931.
- GHEORGHIEWSKY. — *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIII, p. 198, 1899.
- GORKE. — *Münch. Med. Woch.*, p. 1226, 1920.
- GOUGEROT. — *Sté Franç. de Derm. et Syph.*, 13 juin 1929.
- GUTHLEIM. — *Fol. Hoemat.*, décembre 1929.
- GUTRY. — *Berl. Klin. Woch.*, p. 1067, 1905.

- HARKIN (H.). — *J. A. M. A.*, n° 14, p. 1132, 1932.
- HARKINS. — *Arch. of Internal Med.*, p. 412, mars 1751.
- HIRSCH. — *Münch. Med. Woch.*, p. 762, 1927.
- HOLTEN. — *Hugeskrift for Lager*, n° 95, p. 762, 1933.
- HUEBER. *Münch. Med. Woch.*, p. 881, 24 mai 1929.
- HUTCHESON. — *Ann. of int. med. Am. Harbor*, p. 904, 1930.
- IBERBEIN. — *Warsz. Gaz. Lek.*, p. 148, 18 février 1932.
- Le Sang*, p. 72, 1933.
- JACKSON-PARKER, RINEHART TAYLOR. The treatment of malignement neutropenia with pentose nucleotides. *J. A. M. A.* n° 97, p. 1436, 1931.
- JACOB et DONADY. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 798.
- JACQUELIN et ALLANIC. — *Bull. et Mém. des Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 14, p. 559, du 2 mai 1932.
- JACQUELIN, CELICE et LANGLOIS. — *Sté Méd. Hôp. Paris*, 11-I-1929.
- JAFFE. — *Münch. Klin. Woch.*, n° 48, 1926.
- JEDLIKA. — *Le Sang*, I, p. 10, 1928.
- KAAS. — *Sté de Méd. à Fionie*, p. 28, 1929, *Le Sang*, 1932.
- KASTLIN. — *The A. M. Journ. Med Sci.*, 1927, cl. XXIII, p. 799-813.
- KATO et VORSWALD. — *Am. Journ. of Dis. of Ch.*, p. 556, sept. 1932.
- KILDUFF et NICKMANN. — *Am. Journ. of Dis. of Ch.*, mai 1934.
- KRYSZEK. — *Pol. Gaz. Lek.*, p. 660, 20 août 1933.
- LANGERON, DEFAUX et DANIS. — *Lyon Médical*, p. 738, 1928.
- LANGERON et POUYET. — *Journal des Praticiens*, 1931.
- LAURES et KENIG. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1931.
- LAUTER. — *Med. Klin.*, n° 23, 1924.
- LEALE-MEDWIN. — *J. A. M. A.*, 54 p., 1854; 4 juin 1910.
- LEON. — *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1923.
- LEUCHTENBERGER. — *Klin. Woch.*, n° 42, 1926.
- LICHT et HARTMANN. — *Deutsch. Med. Woch.*, n° 37, 1925.
- LICHTENSTEIN. — *Acta Medica Scandinavica*, 1932, Supp. XLIX ; *Le Sang*, 1934, p. 199.
- LICHTENSTEIN. — *Acta Medica navica, Scandi*, XLIX, 1932.
- LIMOGE. — Thèse Paris, 1933. *Syndrome agranulocytaire (Etude anatomique et histologique).*

- LINDSEY et BATTEN. — *The Lancet*, p. 440, 4 mars 1929.
- LIPINSKI et ARTMOWSKAWA. — *Pol. Gaz. Lek.*, n° 29-30, 25 juillet 1926.
- LOVEMANN (A. B.). — *Ann. of int. Med. E. V.*, p. 1238, 1932 (*Anal. des Le Sang*, p. 401, 1933, n° 4).
- LOWETT (Béatrice.) — *J. A. M. A.*, n° 19, 1924.
- LUKACZEWSKI. — *Le Sang*.
- MAHE, DECHAUME, CHAPARD. — *Revue stomatologique*, novembre 1933.
- MARCHAND. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. CX, p. 110.
- MASPÉTIOL. — *Paris Médical*, p. 211, 9 mars 1935.
- MAZET et DAUMAS. — *Marseille Méd.*, n° 75, p. 297, mars 1931.
- MIKULOWSKI. — *Soc. fr. Hémat.*, 5 mai 1934.
- MIKULOWSKI. — *Pol. Gaz. Lek.*, p. 718, 10 septembre 1933.
- MOORE et WIEDER. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, 1925. LXXXV.
- MOUQUIN. — *Gazette Médicale de France*, p. 151, 15 février 1935.
- MOUQUIN et FLEURY. — *Sté Méd. Hôp. Paris*, p. 693, 1929.
- MOUZON. — *Revue Générale, Presse Méd.*, p. 1269, n° 80, 1926.
- NOBÉCOURT. — *Concours Médical*, 13 novembre 1932.
- NOBÉCOURT. — *Gaz. des Hôp.*, mars 1933.
- NYFELDT. — *Ogeskrift for Lager*, 1930, 92-254 ; *Le Sang*, 1932.
- NYFELDT (A.). — *U. f. L.*, p. 152-153, 1932.
- OLMER et BERNARD. — *Comité Méd. des Bouches-du-Rhône*, janvier 1934 et 7 avril 1933.
- PAROULEK. — *Archives méd. du cœur*, n° 81-10, p. 648, 1927.
- PEPPER. — *J. A. M. A.*, n° 97, p. 1100, 10 octobre 1931.
- PERRIN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 85, 18 janvier 1929.
- PETIT. — *Thèse de Paris*, 1933.
- PETRI. — *Deutsche Med. Woch.*, n° 39, 1924.
- PFAB. — *Wien. klin. Woch.*, n° 48, 1925.
- PIETTE. — *The Am. Journ. Med. Ass.*, p. 1415, LXXXIV, 1925.
- PILKINGTON. — *The Lancet*, 18 juin 1932.
- POUYET. — *Thèse de Lille*, 1930.
- POUZIN MOLEGUE. — *Sté Méd. Hôp. Paris*, p. 1786, 1928.
- RAILLIET et GINSBOURG. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 1318, 1930.
- REYE. — *Hamb. aerztl. Ver. Deut. Med. Woch.*, t. II, 1926.
- REYE. — *Fortschritte der Medizin*, Berlin, 10 juin 1932, t. L.
- REYE. — *Dermatologische Woch.*, n° 48, 30 novembre 1929.

- REZNIKOFF. — *Journ. of clin. invest.*, 20.9.1930, p. 38.
- REZNIKOFF. — *Journ. of clin. invest.*, p. 45-54, 1933.
- RIBADEAU, DUMAS et POISOT. — *Presse méd.*, p. 313, 18 mai 1907.
- ROBERTS et KRAKE. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, 13 septembre 1930.
- ROCH et MOZER. — *Presse médicale*, n° 74, p. 1171, 1926.
- ROCHE. — *Thèse Lyon*, 1933-34.
- ROSENBLUM. — *Am. Journ. Dis Ch.*, 40, p. 1146, novembre 1930.
- RUPELIUS. — *Klin. Woch.*, p. 2078, 1930.
- RUTLEDGE, HANSEN PRUSS et THAYER. — *Bull. Johns Hopkins Hosp. Balt.*, p. 369, juin 1930.
- SASSIER. — *Sté de Stomatologie*, Paris, 21 novembre 1933.
- SCHAEFFER. — *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, t. LIC, 1926.
- SCHULTZ. — *Münchn. Med. Woch.*, p. 1667, 1928.
- SCHULTZ. — *Klin. Woch.*, 5 avril 1930.
- SCHULTZ. — *Klin. Woch.*, 13 août 1929.
- SCHULTZ. — Gangränne Ziehende Prozesse und Defekt des Granulozytensystems. *Deutsche Med. Woch.*, n° 49, 1922.
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — *Med. Klin.*, p. 1495, 1925.
- SCHWARZ. — *Mitt. d. Gesellschaft f. innere Med. f. Kinder, Wiener klin. Woch.*, p. 1431, 1904.
- SMITH. — *Long Island Med. Journ.*, n° 2, 1930.
- SCHUR. — *Med. Klin.*, 13 avril 1934.
- SEZARY et BOUCHER. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 novembre 1931.
- SKILES. — *Journ. A. M. A.*, p. 364, 31 janvier 1925.
- SOEBORG OHLSEN. — *Hosp. Tid.*, p. 1113-19, 1933.
- STURSBURG. — *Med. Klin.*, n° 13, 1912.
- TAUSSIG et SCHWEBELEN. — *J. A. M. A.*, t. XII, 1931.
- TAPIA et ALONSO. — *Arch. Med. e. cir. exp.*, p. 429, 1928.
- TEMPKA. — *Arch. Med. Wewn.*, t. IV, 1926.
- THOMPSON. — *Am. Journ. of med. Sci.*, Philadelphie, août 1930.
- TOKU et YASUMOTO. — *Am. Journ. of Dis. of Ch.*, t. XXXVIII, p. 1037, novembre 1929.
- TOURAINÉ, RENAUD, LORTAT-JACOB et GOLÉ. — *Sté derm.*, juillet 1933.
- TOURAINÉ, et RIBADEAU-DUMAS.
- TURRIES. — *Gaz. des Hôp.*, 1927, n° 101, p. 1661 et n° 103, p. 1706.

- TURK. — Septische Erkrankungen bei Verkrümmungen des Granulozytosen-systems. *Wien. klin. Woch.*, n° 6, 1907.
- VERSE. — *Deutsch. Med. Woch.*, n° 44, 1922.
- WARR. — *J. A. M. A.*, 14 février 1931.
- WATERS et FIROR. — *J. Hopkins Hosp. Bull.*, p. 339, mai 1931.
- WEISS et GOLDBLOOM. — *Am. Journ. of Clin. Path.*, t. II, p. 229 1932.
- VIDEBECK. — *Hosp. Tid.*, p. 535, 1933.
- WEISS. — *Wien. Arch. f. in. Med.*, t. XIV, 1927.
- WHEELIHAN. — *Am. Journ. of Dis. of Ch.*, juin 1928.
- ZADEK. — *Act. Med. Scand.*, t. LXVIII, 1927.
- ZAHORSKY. — *Am. Journ. of Dis. of Ch.*, p. 165, janvier 1928.
- ZIKOWSKI. — *Klin. Woch.*, 1928.
- ZIKOWSKI. — *Wien. Klin. Woch.*, 1927, n° 44 et 45.

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE, SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 1-4-1935
